

УДК 661.12:001.891

DOI <https://doi.org/10.32782/2663-5941/2025.5.1/33>**Федоренко В.В.**

Київський національний університет технологій та дизайну

Бегдай А.О.

Київський національний університет технологій та дизайну

Яременко В.В.

Київський національний університет технологій та дизайну

Гой А.М.

Київський національний університет технологій та дизайну

Іщенко О.В.

Київський національний університет технологій та дизайну

Бессарабов В.І.

Київський національний університет технологій та дизайну

РОЗРОБЛЕННЯ ТА ВАЛІДАЦІЯ СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНОЇ МЕТОДИКИ ВИЗНАЧЕННЯ КІЛЬКІСНОГО ВМІСТУ РИВАРОКСАБАНУ У ТВЕРДИХ ДИСПЕРСНИХ СИСТЕМАХ

Значна кількість сучасних активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), включаючи ривароксабан, характеризується низькою розчинністю, що обмежує їх біодоступність та терапевтичну ефективність. Відомо, що включення АФІ у полімерні тверді дисперсні системи (ТДС) є одним з перспективних підходів для підвищення розчинності. Ефективна розробка та контроль якості таких інноваційних форм потребує створення надійних та валідованих аналітичних методик. Тому, метою даного дослідження було розроблення та валідація простої, точної, специфічної та робастної спектрофотометричної методики кількісного визначення ривароксабану у складі полімерних ТДС для забезпечення надійного аналітичного інструменту контролю якості. Тверді дисперсні системи ривароксабану готували з різними фармацевтично прийнятними полімерними носіями, а кількісне визначення ривароксабану проводили з використанням УФ-спектрофотометричного методу аналізу. Валідація розробленої методики здійснювалася згідно з вимогами ICH Q2(R1) за такими параметрами, як специфічність, лінійність, прецизійність (збіжність, відтворюваність) та робастність, використовуючи стандартні статистичні підходи для аналізу даних. Отримані результати підтвердили високу специфічність методики, оскільки максимуми спектрів ривароксабану не перекривалися з максимумами спектрів компонентів ТДС. Продемонстровано лінійність у діапазоні концентрацій 80-120% від номінальної, з коефіцієнтом кореляції $R^2 = 0,993$. Методика також показала високу прецизійність, де значення довірчих інтервалів для збіжності та відтворюваності знаходилися в межах встановлених критеріїв ($<1,0\%$). Крім того, дослідження робастності виявило стійкість методики до незначних змін довжини хвилі детектора, що підтверджено низьким відносним стандартним відхиленням ($1,101\%$). Таким чином, розроблена спектрофотометрична методика кількісного визначення ривароксабану у полімерних твердих дисперсних системах є валідованою та повністю відповідає вимогам до аналітичних методик. Вона є надійним інструментом для контролю якості та має значний потенціал для застосування у подальшій розробці та оптимізації нових ТДС ривароксабану, сприяючи кількісній оцінці впливу полімерних матриць на підвищення його розчинності.

Ключові слова: ривароксабан, тверді дисперсні системи, валідація, активний фармацевтичний інгредієнт, спектрофотометрія, кількісне визначення, аналітична методика.

© Федоренко В.В., Бегдай А.О., Яременко В.В., Гой А.М., Іщенко О.В., Бессарабов В.І., 2025

Стаття поширюється на умовах ліцензії CC BY 4.0

Постановка проблеми. Сучасна хіміко-фармацевтична індустрія постійно стикається з викликом розробки та впровадження нових лікарських засобів, які б не лише демонстрували високу фармакологічну активність, а й володіли оптимальними фармакокінетичними властивостями, зокрема біодоступністю [1]. Значна частина потенційних лікарських субстанцій, включаючи молекули з високою ефективністю дії, мають низьку розчинність у воді. Це є глобальною проблемою, оскільки низька розчинність прямо корелює з неповною та варіабельною абсорбцією з шлунково-кишкового тракту, що, у свою чергу, призводить до зниження біодоступності, необхідності застосування високих доз та, як наслідок, підвищення ризику побічних ефектів або зниження терапевтичної відповіді [1, 2, 3].

Саме тому розробка стратегій, спрямованих на підвищення розчинності та швидкості розчинення важкорозчинних активних фармацевтичних інгредієнтів, є одним із пріоритетних напрямків у фармацевтичній технології [1, 4]. Однією з найбільш ефективних та активно досліджуваних технологій є формування твердих дисперсних систем, що передбачає диспергування АФІ у полімерній матриці. Впровадження інноваційних методів отримання твердих дисперсних систем (ТДС), дозволяє створювати унікальні лікарські форми з високою площею поверхні та зміненим агрегатним станом АФІ, що сприяє значному покращенню розчинності [4, 5].

У цьому контексті, ривароксабан, як представник АФІ з низькою розчинністю, є яскравим прикладом, для якого покращення біодоступності є критично важливим для оптимізації антикоагулянтної терапії. А розробка нових ТДС ривароксабану є важливим кроком у вирішенні цієї проблеми [6].

Проте, створення нових фармацевтичних форм потребує надійної аналітичної підтримки на всіх етапах розробки та контролю якості. Кількісне визначення АФІ в складних полімерних матрицях ТДС є непростим завданням, оскільки матричні компоненти можуть впливати на аналітичний сигнал та точність вимірювань [7]. Існуючі методики часто не адаптовані до специфіки ТДС, отриманих новими методами, і не враховують можливі взаємодії з полімерними носіями або наявність продуктів розкладу. Це створює гостру потребу у розробці та валідації специфічних, точних, прецизійних та робасних аналітичних методик, здатних забезпечити достовірний кількісний аналіз АФІ без впливу матриці [8].

Таким чином, основна проблема полягає у відсутності комплексно валідованої та оптимізованої спектрофотометричної методики, яка була б адаптована спеціально для кількісного визначення ривароксабану у полімерних ТДС [7, 8]. Це є не лише актуальним науковим завданням, а й має значне практичне значення для розвитку сучасної фармацевтичної технології та забезпечення потреб охорони здоров'я.

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Значущою проблемою сьогодення є висока поширеність серцево-судинних захворювань, зокрема тромбоемболічних розладів, які залишаються однією з провідних причин смертності в усьому світі. Ключовою терапевтичною стратегією для профілактики та лікування цих станів є застосування антикоагулянтів. Серед них, ривароксабан, потужний та високоселективний прямий інгібітор фактора Ха, займає провідне місце завдяки своїй ефективності та зручності перорального застосування [1].

Однак, незважаючи на виражену фармакологічну дію, клінічне застосування ривароксабану ускладнюється його фізико-хімічними властивостями. За біофармацевтичною системою класифікації (БСК) ривароксабан належить до II-го класу, що характеризується високою проникністю, але вкрай низькою розчинністю, яка становить лише 5–7 мг/л у фізіологічному діапазоні рН [6]. Ця низька розчинність є лімітуючим фактором для його абсорбції, що призводить до значної залежності біодоступності від прийому їжі, особливо для високих терапевтичних доз. Це створює потенційні ризики непередбачуваної терапевтичної відповіді та зниження ефективності лікування [8]. Тому розроблення інноваційних технологічних підходів для підвищення розчинності ривароксабану є надзвичайно актуальним завданням сучасної науки.

Так, одним із найефективніших та найпоширеніших методів для вирішення проблем, пов'язаних з низькою біодоступністю важкорозчинних АФІ, є технологія твердих дисперсних систем [1, 4]. ТДС – це системи, в яких один, або декілька АФІ дисперговані в інертній матриці. Підвищення розчинності досягається за рахунок переходу кристалічної речовини в більш енергетично вигідну аморфну форму, зменшення розміру частинок до молекулярного рівня та покращення змочуваності [5]. Для створення ТДС ривароксабану часто використовують такі полімери, як полівінілпіролідон (ПВП), поліетиленгліколи (ПЕГ), гідроксипропілметилцелюлозу (ГПМЦ) та гідроксипропілцелюлозу (ГПЦ) [5, 9].

Для одержання коректних результатів щодо ступеня підвищення розчинності ривароксабану у складі ТДС необхідно підібрати відповідну методику кількісного визначення АФІ. Методика має бути простою, точною, відтворюваною та специфічною. Проте, саме полімерні носії чи поверхнево-активні речовини можуть створювати значні аналітичні проблеми, оскільки багато з них поглинають світло в УФ-діапазоні [10, 11].

Кількісне визначення ривароксабану у лікарських формах здійснюють переважно хроматографічними та спектрофотометричними методами [12]. Однак найпоширенішим методом для рутинного контролю якості, зокрема для аналізу великої кількості зразків у тестах на розчинення, залишається метод абсорбційної спектрофотометрії в УФ-області через його простоту, швидкість та відносно низьку вартість [13].

У науковій літературі описано значну кількість спектрофотометричних методик для визначення ривароксабану. Найпростіші з них базуються на прямому вимірюванні УФ-поглинання, проте вибір аналітичної довжини хвилі сильно залежить від розчинника: в диметилсульфоксиді (ДМСО) максимум поглинання (λ_{max}) спостерігається при 270 нм [13], у суміші ацетонітрилу та води при 250 нм [12], у метанолі – при 254 нм, а в середовищі для розчинення (ацетатний буфер рН 4,5 з 0,4% натрію додецилсульфату) – при 248 нм [14].

Більш селективні підходи передбачають використання хромогенних реакцій, що дозволяє перенести вимірювання у видиму область спектра, де полімери зазвичай не поглинають. Наприклад, описано методику, що базується на окисненні ривароксабану хлоридом заліза (III) з подальшим утворенням забарвленого комплексу з 1,10-фенантроліном. Інший підхід полягає в утворенні основи Шиффа з 4-амінофеназоном [14], або в реакції комплексоутворення з переносом заряду з хлоранілом, що дозволяє проводити вимірювання при 655 нм [14].

Водночас, методики з використанням хромогенних реагентів часто є багастадійними, довготривалими та можуть потребувати використання токсичних органічних розчинників [8]. Тому розширення арсеналу простих, швидких та специфічних спектрофотометричних методів для кількісного визначення ривароксабану безпосередньо у складних матрицях, якими є ТДС, досі залишається актуальним завданням.

Метою роботи є розроблення валідація простої, точної, специфічної та робасної спектро-

фотометричної методики кількісного визначення ривароксабану у полімерних твердих дисперсних системах. Валідована методика має забезпечити надійний аналітичний інструмент для контролю якості та подальшої оптимізації інноваційних лікарських форм ривароксабану, спрямованих на підвищення його розчинності та біодоступності.

Виклад основного матеріалу. При виконанні експериментальних робіт використовувалися наступні реактиви: ривароксабан (Assia Chemical Industries Ltd, Ізраїль); полівінілпіролідон K-12 (BASF SE, Німеччина); полівінілпіролідон K-17 (ISP Technologies Inc, США); полівінілпіролідон K-25 (Boai NKY Medical Holdings Ltd., Китай); гідроксипропілметилцелюлоза (Nutrition & Biosciences USA 1 LLC (Plaquemine Methocel), США); гідроксипропілцелюлоза (Nippon Soda Co., Ltd., Японія); цукор (ВП «Яресківський цукровий завод» ТОВ «Агрофірма ім. Довженка», Україна); маніт (Merck KGaA, Німеччина); ацетонітрил (Sigma-Aldrich, Німеччина), вода очищена.

У процесі досліджень використовували наступні допоміжні матеріали та обладнання: апарат для виготовлення цукрової вати (КНР); ваги аналітичні AS 60/220. R2 (Radwag, Польща); лабораторний апарат водопідготовки RO-4 (Werner, Німеччина); лабораторна мікроцентрифуга CM-3 (Micromed, КНР); кювети з кварцового скла з оптичним шаром завтовшки 1 см (Agilent, США); пробірки типу Eppendorf об'ємом 2 мл; таймер; УФ-спектрофотометр OPTIZEN POP (Mecasys, Південна Корея); одноканальні напівавтоматичні дозатори об'ємами 50, 200, 1000 мкл (Dragon-Lab, Китай); термостат для кювет DB-10C (Biosan, Латвія); лабораторний посуд.

Методика отримання твердих дисперсних систем, що містять ривароксабан. На першому етапі готували гомогенну суміш ривароксабану з полімерним носієм. Далі підготовлену суміш поміщали в робочу головку апарату для виготовлення цукрової вати, та нагрівали до утворення однорідного розплаву компонентів. Температура процесу складала 160–200 °С. Після цього запускали обертання робочої головки апарату, в якій за рахунок відцентрової сили, що виникала при обертанні, гомогенний розплав проходив через фільтри та миттєво застигав у формі тонких волокон твердих дисперсій ривароксабану.

Приготування розчину активного фармацевтичного інгредієнта. Необхідну кількість АФІ зважували, переносили в мірну колбу та додавали розчин ацетонітрилу та води очищеної в пропорції 1:1. Далі перемішували до повного розчинення

компонентів та тим самим розчинником доводили до необхідного об'єму. Отриману суміш перемішували на термошейкері за температури 25 °С протягом 30 хв та центрифугували зі швидкістю 6 000 об/хв впродовж 20 хв. Відбирали з розчину пробу та проводили її аналіз.

Приготування розчину полімеру. Необхідну кількість полімерного матеріалу зважували, переносили в мірну колбу та додавали воду очищену. Далі перемішували до набуття сумішшю гомогенного стану та доводили об'єм до позначки водою очищеною. Отриману суміш перемішували на термошейкері протягом 30 хв за температури 25 °С та центрифугували зі швидкістю 6 000 об/хв впродовж 20 хв. Відбирали надосадову рідину та проводили її аналіз.

Приготування розчину ТДС ривароксабану. Тверді дисперсні системи ривароксабану, які отримували за допомогою методу відцентрового формування волокон, подрібнювали у ступці та зважували. Далі отриманий порошок переносили у мірну колбу та додавали воду очищену, перемішували, доводили об'єм розчину до позначки тим самим розчинником. Отриману суміш перемішували на термошейкері протягом 30 хв за температури 25 °С та центрифугували зі швидкістю 6 000 об/хв впродовж 20 хв. Відбирали надосадову рідину та проводили її аналіз.

Валідаційні характеристики методики визначення кількісного вмісту ривароксабану у твердих

дисперсних системах. Валідаційна характеристика – це незалежний від техніки вимірювання опис характеристики, яка забезпечує якість вимірюваного результату. Тому, для підтвердження якості виконаних аналізів визначення кількісного вмісту ривароксабану в ТДС було виконано наступні валідаційні тести: специфічність/селективність, лінійність, прецизійність та робастність. Валідаційні характеристики визначено відповідно до вимог ICH Q2(R1) Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology та Державної фармакопеї України [15].

Специфічність. Специфічність – здатність однозначно оцінювати аналізовану речовину при наявності інших компонентів (технологічні домішки, допоміжні речовини, продукти розкладу, і т.ін.), що можуть бути присутніми у зразку.

Для візуальної демонстрації здатності запропонованої методики селективно визначати цільову сполуку в складній матриці, були записані та проаналізовані абсорбційні спектри досліджуваних зразків. На рисунку 1 представлені отримані спектри, що дозволяють оцінити відсутність інтерференцій від потенційних домішок, продуктів розкладу та допоміжних речовин, тим самим підтверджуючи специфічність розробленої спектрофотометричної методики.

Детальний аналіз отриманих спектрів абсорбції, представлених на рисунку 1, підтверджує, що пік поглинання аналізованої речовини (при

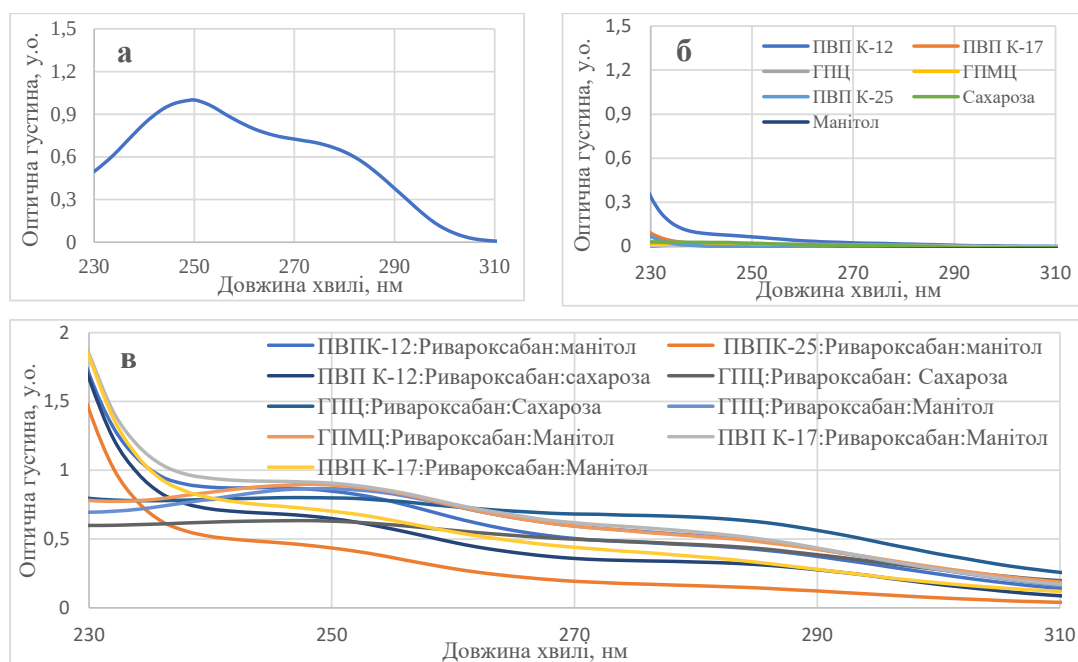


Рис. 1. Абсорбційні спектри досліджуваних зразків: а – АФІ ривароксабан, розчинений в суміші ацетонітрил : вода в пропорції 1:1; б – полімерні речовини, розчинені у воді; в – тверді дисперсні системи з АФІ ривароксабану, розчинені у воді

довжині хвилі 250 нм) є чітко вираженим і характеризується значною інтенсивністю. Найважливішим є те, що цей аналітичний пік не перебивається та не спотворюється спектрами інших компонентів, які можуть бути присутніми у зразку. Наприклад, полімерні речовини (які, як показано на рисунку 1б, мають мінімальне поглинання в цьому діапазоні). Це свідчить про високу селективність методики та відсутність значних матричних ефектів, що дозволяє однозначно ідентифікувати та кількісно визначати ривароксабан.

На основі проведених експериментів та візуальної оцінки спектрів, можна зробити такий висновок щодо специфічності методики: запропонована спектрофотометрична методика є специфічною, оскільки дозволяє точно та однозначно визначати ривароксабан при наявності додаткових компонентів суміші.

Лінійність. Лінійністю спектрофотометричної методики є її здатність (у межах встановленого діапазону застосування) забезпечувати результати вимірювань, що прямо пропорційні концентрації (або кількості) аналізованої речовини у зразку. Цей параметр є фундаментальним для кількісних методик, оскільки він гарантує, що зміна концентрації аналіту призводить до передбачуваної та пропо-

рційної зміни аналітичного сигналу, дозволяючи точно визначати концентрацію невідомих зразків.

У нашому випадку аналізованою речовиною є ривароксабан, що входить до складу відцентрово сформованої полімерної твердої дисперсної системи. Оскільки кінцева концентрація аналізованої речовини в розчині безпосередньо залежить від кількості розчиненої ТДС, варіація концентрацій для дослідження лінійності була реалізована шляхом точного розведення стандартного розчину ТДС у воді очищених.

Для перевірки можливого діапазону концентрацій, який охоплює як очікувані робочі рівні, так і можливі відхилення. Для цього було підготовлено серію розчинів з п'ятьма різними кількостями ривароксабану, що відповідають діапазону від 80% до 120% від номінальної концентрації аналіту (таблиця 1). Це дозволяє ретельно вивчити поведінку методики в усьому її передбачуваному робочому діапазоні.

Далі, для перевірки методики за параметром «Лінійність» було проведено серію вимірювань. Оптичну густину розчинів, що містять ТДС з різними концентраціями ривароксабану, вимірювали при довжині хвилі максимального поглинання (250 нм). Концентрації ривароксабану (г/л) ста-

Таблиця 1

Концентраційні рівні розчинів для дослідження лінійності методики кількісного визначення вмісту ривароксабану в полімерних ТДС

№	Концентрація ривароксабану, %	Об'єм води, мкл	Об'єм 0,1 г/л (за ривароксабаном) розчину ТДС, мкл	Концентрація, г/л
1	80	600	400	0,006
2	90	550	450	0,007
3	100	500	500	0,008
4	110	450	550	0,009
5	120	400	600	0,010

Таблиця 2

Результати дослідження за показником «Лінійність» методики кількісного визначення вмісту ривароксабану в полімерних ТДС

Показник	Концентрація ривароксабану, %				
	80,0	90,0	100,0	110,0	120,0
Оптична густина (у.о.), вимір 1	0,385	0,433	0,470	0,534	0,585
Оптична густина (у.о.), вимір 2	0,395	0,427	0,476	0,530	0,586
Оптична густина (у.о.), вимір 3	0,410	0,440	0,470	0,526	0,595
Середнє значення вимірів	0,397	0,433	0,472	0,530	0,589
Відхилення	0,013	0,007	0,003	0,004	0,006
Значення за рівнянням регресії	0,388	0,436	0,484	0,532	0,580
Стандартне відхилення	0,006	0,002	0,009	0,002	0,006
Стандартне відносне відхилення, %	1,579	0,443	1,772	0,292	1,024
Сума квадратів відхилень	0,000305				
Залишкове стандартне відхилення	0,010086				

новили: 0,006; 0,007; 0,008; 0,009; 0,010, що відповідає концентраційним рівням 80,0%; 90,0%; 100,0%; 110,0% та 120,0% від номінальної. Для кожного концентраційного рівня проводили по три паралельні виміри для забезпечення статистичної достовірності.

Лінійність методики, що валідується оцінювали з використанням регресійного аналізу методом найменших квадратів, що є загальноприйнятим підходом у валідації. Результати тестування за показником «Лінійність» наведено в таблиці 2.

Аналіз даних таблиці 2 показує, що отримані значення оптичної густини послідовно зростають зі збільшенням концентрації ривароксабану, що є першою ознакою лінійної залежності. Середні значення вимірів на кожному рівні показують чітку тенденцію до збільшення. Відносно низькі значення стандартних відхилень та відносних стандартних відхилень (менше 1,8% для всіх рівнів) свідчать про достатню прецизійність вимірювань у межах кожного концентраційного рівня. Незначні відхилення фактичних вимірюваних значень від результатів, прогнозованих за рівнянням регресії, вказують на близьку відповідність експериментальних даних теоретичній лінійній моделі, що є позитивним показником для подальшого аналізу. А сума квадратів відхилень та залишкове стандартне відхилення додатково підтверджують низьку дисперсію даних навколо регресійної прямої.

Для візуалізації лінійної залежності та підтвердження отриманих статистичних даних, було побудовано функцію рівня абсорбції від концентрації ривароксабану (рисунок 2). На основі цих даних також було розраховано коефіцієнт рівняння лінійної регресії та коефіцієнт кореляції.

Графік на рисунку 2 наочно підтверджує лінійний характер залежності між концентрацією ривароксабану та значеннями оптичної густини у всьому досліджуваному діапазоні від 80% до 120%. Експериментальні точки щільно групуються навколо регресійної прямої, демонструючи чітку позитивну кореляцію. Це візуальне підтвердження є важливим доказом правильності лінійної моделі для опису поведінки розробленої спектрофотометричної методики. Відсутність значних відхилень точок від лінії регресії додатково підтверджує стабільність вимірювань у всьому дослідженому діапазоні концентрацій.

На основі проведеного регресійного аналізу, візуалізації даних на графіку та їх статистичної оцінки, встановлено, що коефіцієнт кореляції (R^2) в інтервалі концентрацій ривароксабану від 80% до 120% становить 0,993. Це значення, відповідає загальноприйнятому пороговому значенню для аналітичних методик (не менше 0,990). Це переконливо свідчить про пряму лінійну залежність між концентрацією аналіту та відповідним значенням абсорбції. Таким чином, можна стверджувати, що запропонована спектрофотометрична методика є лінійною в усьому дослідженому діапазоні застосування та є придатною для кількісного визначення ривароксабану у складі твердих дисперсних систем.

Прецизійність. Прецизійність аналітичної методики визначає ступінь близькості результатів для декількох вимірів, проведених за відповідною методикою на різних пробах одного і того ж однорідного зразка. Вона може розглядатися на декількох рівнях:

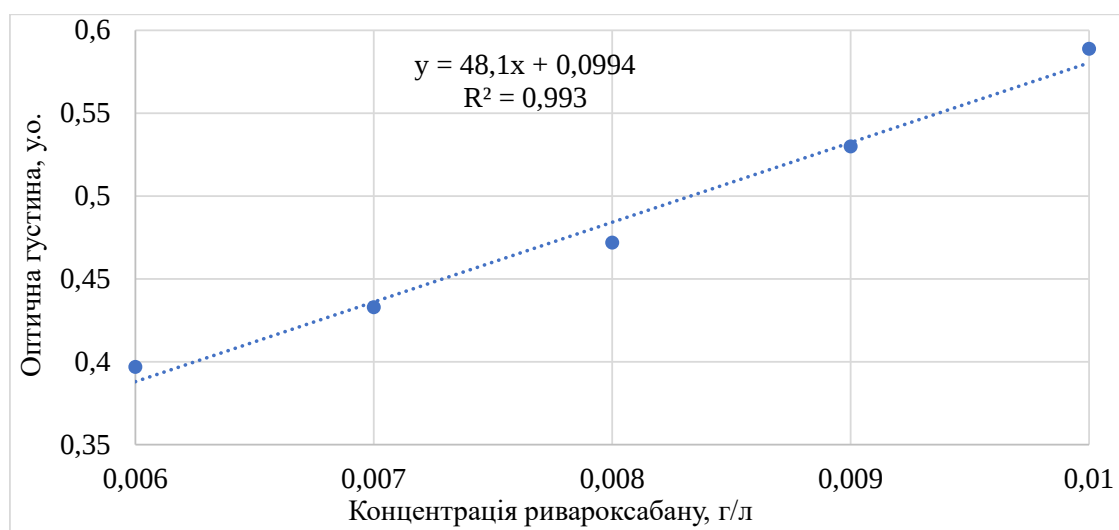


Рис. 2. Графік залежності оптичної густини ривароксабану від концентрації АФІ у складі твердих дисперсних систем

– збіжність (повторюваність) – це прецизійність методики при її застосуванні тим самим аналітиком за тих самих умов і протягом короткого відрізка часу;

– внутрішньолабораторна прецизійність – оцінює вплив внутрішньолабораторних змінних: різні дні, інші аналітики, інакше обладнання і т.п. зміни.

– відтворюваність – тобто міжлабораторна прецизійність.

Для валідації запропонованої методики було виконано дослідження на двох рівнях: збіжність та внутрішньолабораторна прецизійність. Ці два аспекти дозволяють оцінити як відтворюваність результатів за незмінних умов, так і вплив типових варіацій у межах однієї лабораторії. З цієї метою було виконано 9 повторних вимірів оптичної густини одного й того ж однорідного зразка (з концентрацією 0,005 г/л) двома різними аналітиками. Всі отримані дані були ретельно оброблені в програмному забезпеченні Microsoft Excel 2016 для розрахунку ключових статистичних параметрів: середнього значення, стандартного відхилення та довірчого інтервалу. Детальні результати випробування за показником «Прецизійність» представлено в таблиці 3.

Аналіз даних, представлених у таблиці 3, дозволяє зробити висновки щодо прецизійності запропонованої методики. Отримані значення відносного стандартного відхилення (менше 1,2%) та

довірчих інтервалів свідчать про високу ступінь збіжності результатів, отриманих одним аналітиком за однакових умов. Це підтверджує необхідну відтворюваність вимірювань.

Загальна відтворюваність методики, що враховує варіації між аналітиками (тобто внутрішньолабораторну прецизійність), оцінюється за довірчим інтервалом відтворюваності (Δz , %), який становить 0,484%. Це інтегральний показник, який враховує розбіжності між результатами, отриманими різними аналітиками. Низьке значення довірчого інтервалу відтворюваності вказує на те, що результати, отримані різними аналітиками в одній лабораторії, є достатньо близькими.

Таким чином, отримані дані переконливо демонструють, що розроблена спектрофотометрична методика відповідає вимогам до прецизійності. Значення стандартних відхилень та довірчих інтервалів знаходяться в прийнятних межах, що підтверджує високу повторюваність та відтворюваність результатів вимірювань за даною методикою.

Робасність. Робасність аналітичної методики – показник здатності методики не підпадати під вплив незначних, але контрольованих змін в умовах виконання методики, а також надійності методики в нормальних умовах її застосування. Для валідації даної методики за показником «Робасність» було виконано дослідження впливу зміни довжини хвилі на отримані результати. Щоб визначити вплив цих невеликих варіацій на оптичну густину, вимірювання проводилися тричі для кожної з трьох довжин хвиль: 248 нм, 250 нм та 252 нм. Отримані результати, що включають індивідуальні виміри, середні значення та значення відхилень, детально представлено в таблиці 4.

Незважаючи на незначні зміни довжини хвилі (± 2 нм від 250 нм, що є оптимальною для ривароксabanу), отримані значення оптичної густини залишаються близькими, а відносні стандартні відхилення для всіх досліджених довжин хвиль не перевищують 1% (найбільше 0,525% для 252 нм). Це свідчить про високу стійкість методики до флуктуацій у параметрі довжини хвилі детектора. Таким чином, результати випробування підтверджують, що спектрофотометрична методика є надійною в межах досліджених варіацій довжини хвилі та відповідно рутинному виконанні.

На основі всебічного дослідження, проведеного згідно з міжнародними настановами з валідації аналітичних методик, було отримано сукупність даних, що підтверджують ефективність та надійність розробленої спектрофотометричної

Таблиця 3

Результати тестування за показником «Прецизійність» методики кількісного визначення вмісту ривароксabanу в полімерних ТДС

Параметр	Аналітик 1	Аналітик 2
1 (C=0,005 г/л)	0,288	0,288
2 (C=0,005 г/л)	0,287	0,280
3 (C=0,005 г/л)	0,287	0,286
4 (C=0,005 г/л)	0,285	0,287
5 (C=0,005 г/л)	0,289	0,283
6 (C=0,005 г/л)	0,288	0,290
7 (C=0,005 г/л)	0,287	0,287
8 (C=0,005 г/л)	0,289	0,286
9 (C=0,005 г/л)	0,283	0,281
Середнє значення, Z	0,287	0,285
Стандартне відхилення, S_z	0,002	0,003
Стандартне відхилення, S_z , %	0,675	1,162
Збіжність, довірчий інтервал, Δ_z , %	0,519	0,893
Відтворюваність, довірчий інтервал, Δ_z , %	0,484	

Таблиця 4

Результати випробування за параметром «Робасність» методики кількісного визначення вмісту ривароксабану в полімерних ТДС

Довжина хвилі, нм	Вимір 1	Вимір 2	Вимір 3	Середнє значення	Стандартне відхилення	Стандартне відхилення, %
248	0,970	0,971	0,972	0,971	0,001	0,103
250	0,981	0,980	0,981	0,981	0,001	0,059
252	0,960	0,954	0,964	0,959	0,005	0,525
Підсумок трьох вимірювань				0,970	0,011	1,101

Таблиця 5

Підсумкові результати проведеної валідації спектрофотометричної методики для кількісного визначення ривароксабану у полімерних ТДС

Параметр	Критерій прийнятності	Результат
Специфічність	Спектри поглинання ривароксабану та інших компонентів не повинні перекриватися	Відповідає
Лінійність	Коефіцієнт кореляції (R^2) $\geq 0,990$	0,993
Прецизійність	Збіжність. Довірчий інтервал: $\leq 1,6\%$	Аналітик 1: 0,519 Аналітик 2: 0,893
	Відтворюваність. Довірчий інтервал: $\leq 1,0\%$	0,484
Робасність	Відносне стандартне відхилення $\leq 2,0\%$	1,101

методики. Відповідно до одержаних результатів валідації підтверджено, що досліджувана методика дозволяє отримувати правильні та відтворювані значення кількісних вимірювань ривароксабану у полімерних композиціях твердих дисперсних систем. Загальні результати валідації запропонованої методики наведено в таблиці 5.

Висновки. Проведене дослідження дозволило успішно розробити та всебічно валідувати спектрофотометричну методику кількісного визначення ривароксабану у полімерних твердих дисперсних системах. Комплексна оцінка таких критичних параметрів, як специфічність, лінійність, прецизійність та робасність, підтвердила повну відповідність методики встановленим критеріям прийнятності. Це свідчить про високу якість, надійність та придатність даної методики для рутинного контролю якості в умовах можливого фармацевтичного виробництва та лабораторної практики.

Успішна валідація цієї методики відкриває перспективи для подальшої розробки та вдоскона-

лення твердих дисперсних систем ривароксабану. Зокрема, вона створює надійний аналітичний інструмент для моніторингу та оцінки ефективності нових ТДС, що синтезуються з метою підвищення розчинності ривароксабану – активної фармацевтичної субстанції, яка характеризується низькою розчинністю у воді.

Ця валідована методика дозволить точно визначати вміст ривароксабану в нових композиціях, що має вирішальне значення для кількісної оцінки впливу різних полімерних матриць та технологічних параметрів на ступінь інкапсуляції та, як наслідок, на підвищення розчинності АФІ. Майбутні дослідження будуть сфокусовані на застосуванні цієї методики для скринінгу та відбору оптимальних варіантів ТДС, контролю однорідності розподілу діючої речовини, а також для вивчення кінетики вивільнення та розчинності ривароксабану з розроблених систем, що є ключовим кроком до створення препаратів з покращеною біодоступністю.

Список літератури:

- Solomon C., Niță D.T., Ozon E.A. et al. An overview of the pharmaceutical profile of rivaroxaban. *Farmacia*. 2025. Vol. 73. № 1. DOI: 10.31925/farmacia.2025.1.1.
- Kozanlı M., Can N.Ö. Quantitative determination of rivaroxaban in pharmaceutical formulations by ultra performance liquid chromatography. *European Journal of Life Sciences*. 2024. Vol. 3, № 3. P. 93–100. DOI: 10.55971/EJLS.1535613.
- Deokar A.U., Siddheshwar S., Kakad S.B. Analytical method development and validation of rivaroxaban-A review. *Research Journal of Science and Technology*. 2020. Vol. 12, № 1. P. 36–46. DOI: 10.5958/2349-2988.2020.00004.2.
- Ozon E.A., Mati E., Karampelas O. et al. The development of an innovative method to improve the dissolution performance of rivaroxaban. *Heliyon*. 2024. Vol. 10. № 12. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e33162.

5. Kumar R., Singh A., Salwan R. et al. An informative review on solid dispersion. *GSC Biological and Pharmaceutical Sciences*. 2023. Vol. 23. P. 114–121. DOI: 10.30574/gscbps.2023.22.1.0498.
6. Choi M.J., Woo M.R., Choi H.G. et al. Effects of polymers on the drug solubility and dissolution enhancement of poorly water-soluble rivaroxaban. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022. Vol. 23. № 16. DOI: 10.3390/ijms23169491.
7. Reçber T., Haznedaroğlu İ.C., Çelebier M. Review on characteristics and analytical methods of rivaroxaban. *Critical Reviews in Analytical Chemistry*. 2022. Vol. 52. № 4. P. 865–877. DOI: 10.1080/10408347.2020.1839735.
8. Azhakesan A., Pasupuletti K.K., Pentu N.A. Critical review of analytical methods for quantification of rivaroxaban in biological samples and pharmaceutical formulations. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 2025. Vol. 15. № 2. P. 067–085. DOI: 10.7324/JAPS.2025.210368.
9. Bosák J., Šíma M., Krejčí T. et al. Development of immediate-release formulation with reliable absorption of rivaroxaban in various meal regimes. *Clinical and Translational Science*. 2024. Vol. 17. № 5. DOI: 10.1111/cts.13820.
10. Cini N., Gölcü A. Spectrophotometric methodologies applied for determination of pharmaceuticals. *Current Analytical Chemistry*. 2021. Vol. 17. № 8. P. 1141–1168. DOI: 10.2174/1573411016999200526133357.
11. Çelebier M., Kaynak M., Altınöz S. et al. UV spectrophotometric method for determination of the dissolution profile of rivaroxaban. *Dissolution Technologies*. 2014. Vol. 21. № 4. DOI: 10.14227/DT210414P56.
12. Kapourani A., Eleftheriadou K., Kontogiannopoulos K.N. et al. Evaluation of rivaroxaban amorphous solid dispersions physical stability via molecular mobility studies and molecular simulations. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2021. Vol. 157. Article ID: 105642. DOI: 10.1016/j.ejps.2020.105642.
13. Mandake G.R., Patil I.S., Patil O.A. et al. UV spectroscopy analysis and degradation study of rivaroxaban. *Asian Journal of Research in Pharmaceutical Science*. 2018. Vol. 8. № 2. P. 57–60. DOI: 10.5958/2231-5659.2018.00012.7.
14. Seshamamba B.S., Sekaran C.B. Spectrophotometric analysis for the quantification of rivaroxaban in bulk and tablet dosage form. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2017. Vol. 10. DOI: 10.15761/GDT.1000122.
15. ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». Валідація аналітичних методик і випробувань. *Державна фармакопея України*. 2015. Т. 2. С. 910–929.

Fedorenko V.V., Behdai A.O., Yaremenko V.V., Goy A.M., Ishchenko O.V., Bessarabov V.I.
DEVELOPMENT AND VALIDATION OF A SPECTROPHOTOMETRIC METHOD FOR
DETERMINING THE QUANTITATIVE CONTENT OF RIVAROXABAN IN SOLID DISPERSION
SYSTEMS

A significant number of modern active pharmaceutical ingredients (APIs), including rivaroxaban, are characterised by low solubility, which limits their bioavailability and therapeutic efficacy. It is known that the inclusion of APIs in polymeric solid dispersion systems (SDS) is one of the promising approaches to increasing solubility. The effective development and quality control of such innovative forms requires the creation of reliable and validated analytical methods. Therefore, the aim of this study was to develop and validate a simple, accurate, specific and robust spectrophotometric method for the quantitative determination of rivaroxaban in polymeric SDS to provide a reliable analytical tool for quality control. Solid dispersion systems of rivaroxaban were prepared with various pharmaceutically acceptable polymer carriers, and the quantitative determination of rivaroxaban was performed using the UV spectrophotometric method of analysis. The developed method was validated in accordance with the requirements of ICH Q2(R1) for parameters such as specificity, linearity, precision (convergence, reproducibility) and robustness, using standard statistical approaches for data analysis. The results confirmed the high specificity of the method, since the maxima of the rivaroxaban spectra did not overlap with the maxima of the SDS component spectra. Linearity was demonstrated in the concentration range of 80–120% of the nominal value, with a correlation coefficient of $R^2 = 0.993$. The method also showed high precision, with confidence interval values for convergence and reproducibility within the established criteria (<1.0%). In addition, robustness studies revealed the stability of the method to minor changes in the detector wavelength, as confirmed by a low relative standard deviation (1.101%). Thus, the developed spectrophotometric method for the quantitative determination of rivaroxaban in polymeric solid dispersion systems is validated and fully complies with the requirements for analytical methods. It is a reliable tool for quality control and has significant potential for use in the further development and optimisation of new rivaroxaban SDSs, contributing to the quantitative assessment of the effect of polymer matrices on increasing its solubility.

Key words: rivaroxaban, solid dispersion systems, validation, active pharmaceutical ingredient, spectrophotometry, quantitative determination, analytical method.

Дата надходження статті: 29.09.2025

Дата прийняття статті: 16.10.2025

Опубліковано: 16.12.2025