

DOI: 10.58490/ctjump.2026i94.4400

XÂY DỰNG VÀ THẨM ĐỊNH QUY TRÌNH ĐỊNH LƯỢNG TẠP LIÊN QUAN CỦA CANDESARTAN TRONG VIÊN NÉN CHỨA CANDESARTAN VÀ ROSUVASTATIN

Lê Văn Hoài Trân^{1*}, Huỳnh Hồng Phúc²,
Lê Thị Thương Thương¹, Phan Thanh Dũng¹

1. Trung tâm Khoa học Công nghệ UMP, Đại học Y Dược TP.Hồ Chí Minh

2. Trường Dược, Đại học Y Dược TP.Hồ Chí Minh

*Email: lvhtran@ump.edu.vn

Ngày nhận bài: 21/12/2025

Ngày phản biện: 19/01/2026

Ngày duyệt đăng: 25/01/2026

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Hiện nay đã có một số cơ sở nghiên cứu viên nén chứa hai thành phần rosuvastatin và candesartan. Tuy nhiên, các dược điển tham chiếu cũng như tạp chí chuyên ngành, chưa có tài liệu nào công bố quy trình xác định tạp chất liên quan trong chế phẩm phối hợp hai thành phần trên. Nghiên cứu nhằm xây dựng và thẩm định quy trình định lượng các tạp liên quan của candesartan trong viên nén chứa hai thành phần rosuvastatin và candesartan, góp phần xây dựng tiêu chuẩn kiểm nghiệm cho thành phẩm chứa hai hoạt chất này. **Mục tiêu nghiên cứu:** Xây dựng và thẩm định quy trình định lượng các tạp liên quan của candesartan trong viên nén chứa hai thành phần candesartan (dưới dạng candesartan cilexetil) và rosuvastatin (dưới dạng rosuvastatin calcium). **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Tạp chất liên quan A, B, D, F, G (USP) của candesartan. Xây dựng quy trình định lượng đồng thời 5 tạp chất của candesartan trong viên nén chứa hai thành phần candesartan và rosuvastatin bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao với đầu dò dải diod quang theo hướng dẫn của ICH Q2(R2). **Kết quả:** Điều kiện phân tích: Hệ thống HPLC 2695e Waters, đầu dò PDA, phần mềm xử lý Empower 2; cột sắc ký C₁₈ Xbridge (250×4,6 mm, 5 μm, Waters); pha động acetonitril – acid phosphoric 0,05% theo chương trình gradient; tốc độ dòng 1 ml/phút; thể tích tiêm mẫu 10 μL; bước sóng phát hiện 254 nm. Quy trình phân tích đạt yêu cầu về tính tương thích hệ thống, độ đặc hiệu, độ tuyến tính, độ đúng và độ chính xác. **Kết luận:** Đã xây dựng và thẩm định quy trình định lượng 5 tạp chất liên quan của candesartan trong viên nén chứa hai thành phần candesartan và rosuvastatin theo hướng dẫn của ICH Q2(R2).

Từ khóa: Candesartan cilexetil, tạp chất liên quan của candesartan, rosuvastatin calcium.

ABSTRACT

DEVELOPMENT AND VALIDATION OF A METHOD FOR QUANTIFICATION CANDESARTAN RELATED COMPOUND IN CANDESARTAN AND ROSUVASTATIN TABLET

Le Van Hoai Tran^{1*}, Huynh Hong Phuc²,
Le Thi Thuong Thuong¹, Phan Thanh Dung¹

1. UMP Science and Technology Center, University of Medicine and Pharmacy at HCM City

2. School of Pharmacy, University of Medicine and Pharmacy at HCM City

Background: Currently, some manufacturers are developing tablets containing the two active ingredients rosuvastatin and candesartan. However, neither major pharmacopoeias nor specialized journals have published any procedures for determining related impurities in such combination products. This study aims to develop and validate a procedure for quantifying

candesartan-related impurities in tablets containing both rosuvastatin and candesartan, contributing to the establishment of quality control standards for this dual-ingredient formulation.

Objectives: *To develop and validate a method for the quantification of candesartan-related compounds in tablets containing both candesartan (as candesartan cilexetil) and rosuvastatin (as rosuvastatin calcium). **Materials and methods:** Related compounds A, B, D, F, and G (according to USP) of candesartan were investigated. A procedure was developed for simultaneous quantification of these five impurities in tablet containing two active ingredients, candesartan and rosuvastatin, using high-performance liquid chromatography (HPLC) with a photodiode array (PDA) detector, following the ICH Q2(R2) guideline. **Results:** Analytical conditions were as follows: Waters 2695e HPLC system equipped with a PDA detector and Empower 2 software; XBridge column C₁₈ (250 × 4.6 mm, 5 μm, Waters); mobile phase consisting of acetonitrile and 0.05% phosphoric acid under a gradient program; flow rate of 1.0 mL/min; injection volume 10 μL; detection wavelength 254 nm. The analytical procedure met the requirements for system suitability, specificity, linearity, accuracy, and precision. **Conclusions:** A procedure for the quantification of five related impurities of candesartan in tablets containing both candesartan and rosuvastatin has been successfully developed and validated in accordance with ICH Q2(R2) guideline.*

Keywords: *Candesartan cilexetil, candesartan related compounds, rosuvastatin calcium.*

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Rối loạn lipid huyết và tăng huyết áp (THA) là hai bệnh lý thường song hành với nhau. Vì vậy, để giảm thiểu tần suất cũng như tăng mức độ tuân thủ của bệnh nhân, các sản phẩm kết hợp thành phần điều trị THA và rối loạn lipid huyết đã được sử dụng trên lâm sàng (Amlodipin+Atorvastatin; Rosuvastatin+Valsartan). Viên nén phối hợp hai thành phần rosuvastatin và candesartan chưa xuất hiện trên thị trường, nhưng đã có một số công ty thực hiện nghiên cứu công thức sản phẩm. Nghiên cứu lâm sàng phase III cho thấy phối hợp liều cố định của candesartan và rosuvastatin dùng 1 lần/ngày là lựa chọn hiệu quả, dung nạp tốt và tiện lợi cho bệnh nhân THA nguyên phát và tăng cholesterol máu [1].

Hiện nay, vấn đề tạp chất liên quan trong thành phẩm thuốc được sự giám sát rất chặt chẽ bởi các cơ quan quản lý. Vì vậy, xây dựng quy trình phân tích để kiểm tra các tạp chất trong thành phẩm là điều cần thiết để cơ sở nghiên cứu phát triển có cơ sở đánh giá độ ổn định, tính an toàn của sản phẩm trước khi đưa ra thị trường. Trên thế giới hiện nay chỉ có các nghiên cứu khảo sát quy trình phân tích tạp liên quan của rosuvastatin và candesartan trong chế phẩm viên nén ở dạng thuốc đơn thành phần [2], [3], [4], [5], [6], [7]. Chưa có nghiên cứu về phương pháp phân tích tạp liên quan trong viên nén chứa cả hai thành phần rosuvastatin và candesartan. Tại các Dược điển tham chiếu chưa có chuyên luận cho chế phẩm chứa đồng thời hai thành phần rosuvastatin và candesartan. Nghiên cứu nhằm xây dựng và thẩm định quy trình định lượng các tạp liên quan của candesartan trong viên nén chứa hai thành phần rosuvastatin và candesartan, góp phần xây dựng tiêu chuẩn kiểm nghiệm cho thành phẩm chứa hai hoạt chất này.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Các tạp chất liên quan A, B, D, F, G theo USP của candesartan cilexetil trong viên nén chứa hai thành phần candesartan và rosuvastatin.

Hóa chất, vật liệu: *Dung môi:* acetonitril (HPLC grade, Fisher), nước cất 2 lần, acid trifloroacetic (PA grade, Merck), acid phosphoric 85% (PA grade, Merck). *Chất chuẩn (lô; hàm ;lượng):* Candesartan cilexetil (LRAD1918; 99,8%), các tạp chất liên quan A

(LRAD2151; 99,0%), B (LRAD0131; 95,0%), D (LRAD1669; 99,4%), F (LRAC9081; 99,5%), G (LRAD1318; 97,1%) của candesartan (Merck). *Tá dược*: lactose monohydrat, calcium hydrogen phosphat, povidon K30, cellulose vi tinh thể, natri croscarmellose, magnesium stearat, hypromellose, titan dioxit từ Bộ môn Bào Chế - Trường Dược.

Trang thiết bị: Hệ thống HPLC 2695e (Waters, Mỹ), đầu dò PDA 2996 (Waters, Mỹ), cột sắc ký XBridge C18 (4,6 × 250 mm, hạt pha tĩnh 5 μm, Waters, Mỹ), tủ vi khí hậu (Mettler, HPP260, Đức), cân phân tích 5 chữ số (CP225D, Satorious, Đức).

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Chuẩn bị dung môi và pha động

Dung môi pha mẫu: acetonitril – nước (80:20, tt/tt). *Pha động A:* Acetonitril – nước – acid trifloriacetic (10:90:0,1, tt/tt/tt). *Pha động B:* Acetonitril – nước – acid trifloroacetic (90:10:0,1, tt/tt/tt). *Acid phosphoric 0,05%.*

Chuẩn bị mẫu phân tích

Mẫu chuẩn: Pha dung dịch chuẩn gốc chứa candesartan và 5 tạp chuẩn của candesartan trong dung môi pha mẫu với nồng độ từng thành phần khoảng 0,04 mg/ml (40 ppm). Pha loãng dung dịch chuẩn gốc trong dung môi pha mẫu để được giai mẫu với nồng độ các chất từ 1 - 30 ppm.

Mẫu placebo ở điều kiện khắc nghiệt: Mẫu placebo (PC) chứa tất cả các thành phần của công thức bào chế, ngoại trừ candesartan, được stress ở 60 °C trong 48 h, sau đó tiếp xúc với ánh sáng mặt trời trong 8 h để thúc đẩy sự hình thành các tạp liên quan của rosuvastatin. Sau thời gian trên, nghiền viên, cân lượng bột tương ứng với 20 mg candesartan cho vào bình định mức 20 ml. Thêm khoảng 10 ml dung môi pha mẫu, siêu âm trong 10 phút và thêm dung môi tới thể tích.

Mẫu tự tạo: Cân một lượng mẫu PC tương ứng với 20 mg candesartan cho vào bình định mức 20 ml. Thêm khoảng 10 ml dung môi pha mẫu, siêu âm trong 10 phút, để nguội về nhiệt độ phòng. Thêm chính xác một lượng dung dịch chuẩn gốc tạp để đạt nồng độ các tạp là 2, 5, 10 và 20 ppm. Thêm dung môi pha mẫu tới vạch, lắc đều.

Khảo sát điều kiện sắc ký: Khảo sát điều kiện sắc ký theo quy trình thử tạp chất liên quan của candesartan trong chuyên luận viên nén candesartan cilexetil của Dược Điển Mỹ (USP) [8]. Cố định tốc độ dòng 1 ml/phút, bước sóng phát hiện λ=254 nm, cột sắc ký XBridge C18 (4,6 × 250 mm, hạt pha tĩnh 5 μm, Waters, Mỹ) và thể tích tiêm mẫu 10 μl. Tiến hành khảo sát trên mẫu PC ở điều kiện khắc nghiệt và mẫu chuẩn các tạp của candesartan. Điều chỉnh thành phần pha động để các pic của candesartan, các tạp liên quan của candesartan tách hoàn toàn khỏi pic của rosuvastatin và tạp chất phân hủy của rosuvastatin (nếu có).

Thẩm định quy trình: Quy trình được thẩm định theo hướng dẫn của ICH Q2(R2) [9] với các chỉ tiêu: độ đặc hiệu, giới hạn phát hiện, giới hạn định lượng, độ tuyến tính, độ chính xác, độ đúng.

Xử lý số liệu: Các số liệu thống kê được tính toán bằng phần mềm Microsoft Excel phiên bản Microsoft 365 (Microsoft Corporation, USA).

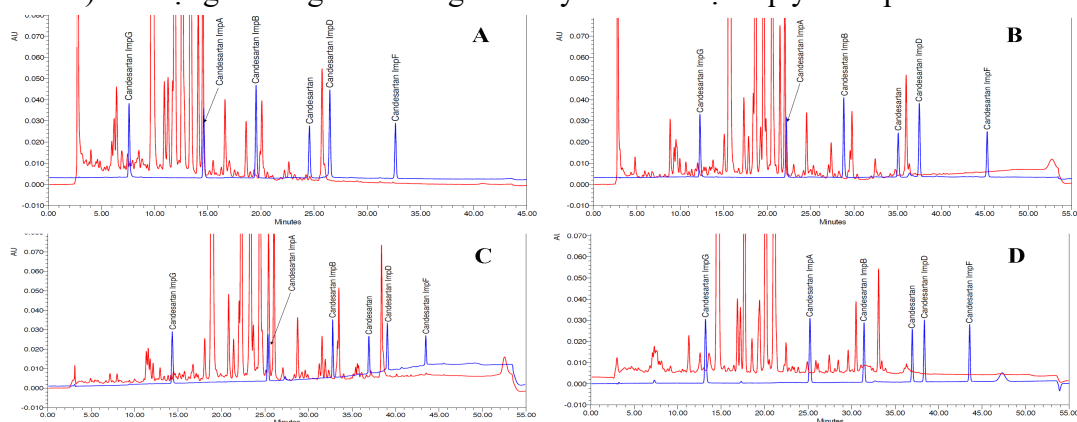
III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Khảo sát điều kiện sắc ký

Tiến hành phân tích dung dịch chuẩn nồng độ 15 ppm và mẫu placebo ở điều kiện khắc nghiệt (stress PC) với pha động theo hướng dẫn tại chuyên luận viên nén candesartan cilexetil. Phân tích theo điều kiện này (ĐK-1), các pic trong dung dịch chuẩn tách hoàn toàn

với nhau. Tuy nhiên, trên mẫu stress PC xuất hiện tạp có thời gian lưu xấp xỉ với thời gian lưu của tạp A của candesartan (Hình 2A). Tiến hành khảo sát các điều kiện sắc ký bằng cách giảm độ mạnh của dung môi rửa giải, với mục tiêu tách được hai tạp trên (ĐK-2, ĐK-3). Tuy nhiên trên sắc ký đồ khảo sát vẫn không cải thiện được kết quả (Hình 2B, C). Có thể thấy rằng, rửa giải theo gradient với pha động A và B không tách được tạp A của candesartan với tạp phân hủy của rosuvastatin.

Khảo sát thành phần acid trong pha động cho thấy không có sự ảnh hưởng của loại acid sử dụng tới thông số sắc ký của các pic. Do đó, để đơn giản trong quá trình chuẩn bị pha động sắc ký, thay đổi acid trifloroacetic thành acid phosphoric và chỉ bổ sung acid vào nước trong pha động. Tiến hành rửa giải với acetonitril và dung dịch acid phosphoric 0,05% theo điều kiện dung môi ở Bảng 1 (ĐK-4). Kết quả cho thấy các pic trong dung dịch chuẩn candesartan tách hoàn toàn với nhau, và tách hoàn toàn với các pic trong mẫu stress PC (Hình 2D). Sử dụng chương trình dung môi này để thẩm định quy trình phân tích.



Hình 1. Sắc ký đồ khảo sát một số chương trình dung môi

(A) ĐK-1; (B) ĐK-2; (C) ĐK-3; (D) ĐK-4; Màu đỏ: mẫu PC; Màu xanh: mẫu chuẩn

Bảng 1. Thành phần pha động theo ĐK- 4

Thời gian (phút)	Acetonitril (tt/tt)	Acid phosphoric 0,05% (tt/tt)	Thời gian (phút)	Acetonitril (tt/tt)	Acid phosphoric 0,05% (tt/tt)
0	40	60	50	95	5
15	40	60	51	40	60
45	95	5	55	40	60

3.2. Thẩm định quy trình

Tính tương thích hệ thống

Tiến hành tiêm lặp lại 6 lần dung dịch chuẩn các tạp của candesartan tại mức nồng độ 5 ppm. Kết quả tính tương thích hệ thống được trình bày tại Bảng 2.

Bảng 2. Kết quả tính tương thích hệ thống (n=6)

Tên tạp		Thời gian lưu (phút)	Diện tích pic ($\mu V \cdot s$)	A_s	R_s
Cande_ImpG	TB	13,147	116.510	1,1	---
	RSD%	0,46	1,14	---	---
Cande_ImpA	TB	25,110	111.858	1,0	39,9
	RSD%	0,75	1,96	---	---
Cande_ImpB	TB	31,337	93.731	1,0	32,1
	RSD%	0,46	1,39	---	---
Cande_ImpD	TB	38,294	90.282	1,0	5,7

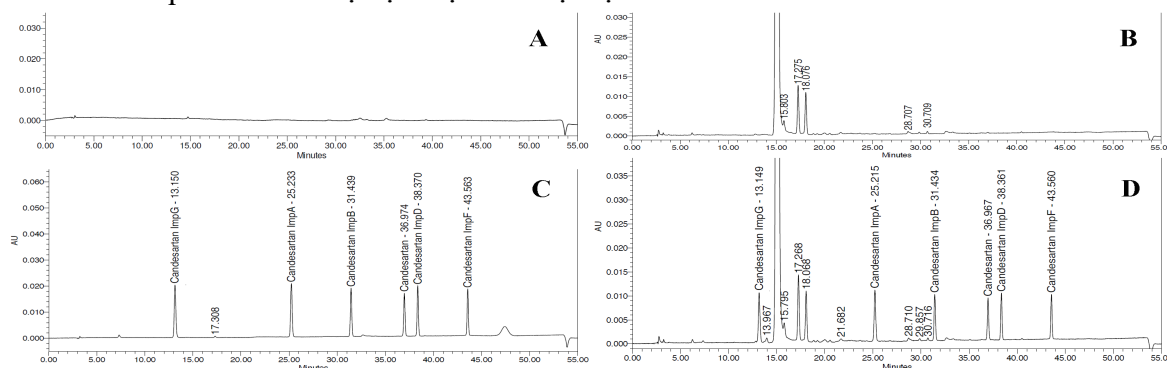
Tên tạp		Thời gian lưu (phút)	Diện tích pic ($\mu V \cdot s$)	A_s	R_s
	RSD%	0,31	2,38	---	---
Cande_ImpF	TB	43,514	78.593	1,0	22,2
	RSD%	0,21	1,97	---	---

“---“ không tính toán; A_s là hệ số đối xứng của pic; R_s là độ phân giải đối với pic liền trước

Nhận xét: Kết quả RSD% diện tích pic các tạp sau 6 lần tiêm lặp lại không quá 5,0%. Độ lệch chuẩn tương đối thời gian lưu của từng pic không quá 1,0%. Độ phân giải giữa các pic trên sắc ký đồ đều trên 5,0. Quy trình phân tích đạt yêu cầu về tính tương thích hệ thống.

Độ đặc hiệu

Kết quả khảo sát độ đặc hiệu thể hiện tại Hình 2.



Hình 2. Sắc ký đồ của các mẫu khảo sát độ đặc hiệu (A) Mẫu trắng; (B) Mẫu placebo; (C) Mẫu chuẩn và (D) Mẫu tự tạo

Nhận xét: Trên sắc ký đồ của mẫu trắng và mẫu placebo (Hình 3.A, B) không xuất hiện pic có cùng thời gian lưu với các pic tạp của candesaratan. Các pic tạp chuẩn của candesaratan tách hoàn toàn với các pic khác của mẫu trong mẫu tự tạo (Hình 3.D). Như vậy, quy trình phân tích đạt yêu cầu về độ đặc hiệu.

Giới hạn phát hiện và giới hạn định lượng: Phân tích dung dịch chuẩn có nồng độ chuẩn tạp giảm dần từ 1 ppm. Giá trị LOD được xác định tại nồng độ có S/N khoảng 3 và LOQ tại nồng độ có S/N trong khoảng 10-20. Kết quả LOD và LOQ thể hiện tại Bảng 3.

Độ tuyến tính: Tiến hành phân tích giai mẫu chuẩn của các tạp để xác định sự tương quan giữa nồng độ chuẩn tạp và tín hiệu ghi nhận. Kết quả độ tuyến tính thể hiện tại Bảng 3.

Bảng 3. Khoảng tuyến tính và phương trình hồi quy

Chất phân tích	Khoảng tuyến tính (ppm)	Phương trình hồi quy	Hệ số tương quan	LOD – LOQ (ppm)
Cande ImpG	1,1 – 32,6	$\hat{y} = 22.254x$	$r = 1,000$	0,5 – 0,75
Cande ImpA	1,0 – 29,9	$\hat{y} = 22.911x$	$r = 1,000$	0,5 – 0,75
Cande ImpB	1,0 – 30,0	$\hat{y} = 19.456x$	$r = 1,000$	0,5 – 0,75
Cande ImpD	1,0 – 30,1	$\hat{y} = 17.895x$	$r = 1,000$	0,5 – 0,75
Cande ImpF	1,0 – 31,1	$\hat{y} = 15.403x$	$r = 1,000$	0,5 – 0,75

Nhận xét: Phương pháp phân tích đạt yêu cầu về độ tuyến tính với khoảng tuyến tính của các tạp của candesaratan nằm trong khoảng 1 – 30 ppm. Trong khoảng nồng độ khảo sát, có sự tương quan chặt chẽ giữa nồng độ và tín hiệu của các pic ($r = 1,000$).

Độ chính xác

Đánh giá độ lặp lại của phương pháp bằng cách thực hiện phân tích trên 6 mẫu thử tự tạo ở nồng độ tạp 5 ppm trên nền placebo. Ghi nhận tín hiệu và tính giá trị RSD% của

từng tạp candesartan. Lặp lại quy trình trên vào ngày tiếp theo để đánh giá độ chính xác trung gian của phương pháp.

Bảng 4. Kết quả độ chính xác của quy trình

Chất phân tích	Trong ngày (<i>n</i> =6)		Giữa các ngày (<i>n</i> =6)		RSD% (<i>n</i> =12)
	Diện tích pic	RSD%	Diện tích pic	RSD%	
Cande ImpG	120.239	1,11	119.168	0,64	0,99
Cande ImpA	115.632	0,85	116.000	1,10	0,95
Cande ImpB	95.104	1,57	94.266	0,54	1,21
Cande ImpD	90.641	0,70	91.065	1,14	0,93
Cande ImpF	79.840	0,94	80.181	0,28	0,70

Nhận xét: Giá trị RSD% diện tích pic các tạp qua các lần tiêm lặp lại trong ngày thứ nhất và ngày thứ 2 đều dưới 5,0%. Giá trị RSD% của 12 kết quả phân tích ở 2 ngày không quá 2,0%. Như vậy, phương pháp phân tích đạt yêu cầu về độ chính xác.

Độ đúng

Thêm hỗn hợp chuẩn các tạp của candesartan vào mẫu placebo ở 3 mức nồng độ 2; 10 và 20 ppm. Kết quả thu hồi các tạp của candesartan thể hiện tại Bảng 5.

Bảng 5. Kết quả đánh giá độ đúng (*n* = 3 tại mỗi mức)

Chất phân tích	Thêm 2 ppm		Thêm 10 ppm		Thêm 20 ppm	
	Lượng thêm vào (mg)	Thu hồi (%)	Lượng thêm vào (mg)	Thu hồi (%)	Lượng thêm vào (mg)	Thu hồi (%)
Cande ImpG	0,042	97,77	0,211	102,03	0,421	102,27
Cande ImpA	0,039	102,38	0,197	101,92	0,394	101,87
Cande ImpB	0,038	96,87	0,190	102,26	0,380	102,36
Cande ImpD	0,041	97,47	0,205	101,91	0,410	101,86
Cande ImpF	0,041	100,02	0,206	102,42	0,412	102,92

Nhận xét: Theo tài liệu hướng dẫn của AOAC [10], đối với mẫu có hàm lượng chất phân tích từ 0,01% (100 ppm) độ thu hồi cho phép là 90,0 - 107,0%. Với nồng độ tạp ở các mẫu đánh giá độ đúng đều dưới 100 ppm, tỉ lệ thu hồi tất cả các tạp của candesartan tính được tại từng mức nồng độ đều nằm trong giới hạn cho phép. Quy trình phân tích đạt yêu cầu về độ đúng.

IV. BÀN LUẬN

So với phương pháp phân tích tạp candesartan trong viên nén của các nghiên cứu trước đây [2], [3], [4] và theo USP [8], pha động chúng tôi sử dụng trong quy trình được đơn giản hóa và chương trình rửa giải đẳng dòng kết hợp với gradient góp phần tách hoàn toàn các tạp của rosuvastatin và candesartan. Thông thường, acid được thêm vào pha động để kiểm soát pH và cải thiện các thông số sắc ký đối với những hợp chất có khả năng bị ion hóa như các acid, base hoặc nhóm peptid, protein... Đối với candesartan và các tạp liên quan (đặc biệt là tạp A, B, D, F), cấu trúc của những chất này khá kém phân cực và kém tan trong nước, do đó ảnh hưởng của acid trong pha động lên thông số sắc ký của chúng không đáng kể. Qua khảo sát thực tế cho thấy không có sự khác nhau đáng kể của thông số sắc ký khi thay acid trifluoroacetic trong pha động bằng acid phosphoric và bổ sung acid vào cả 2 dung môi của pha động so với bổ sung acid vào chỉ một kênh dung môi. Vì vậy, pha động trong quy trình chỉ gồm acetonitril và dung dịch acid phosphoric 0,05%. Điều này góp phần rút ngắn thời gian chuẩn bị pha động sắc ký khi so sánh với các nghiên cứu đã công bố trước đây và so với USP.

Khoảng tuyến tính của phương pháp được xây dựng khá rộng (1 - 30 ppm) và khoảng xác định trong khoảng 2 - 20 ppm đối với từng tạp của candesartan. Giới hạn này phù hợp với tiêu chuẩn của tạp candesartan trong viên nén theo USP.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu đã xây dựng và thẩm định quy trình định lượng đồng thời 5 tạp chất liên quan của candesartan trong viên nén chứa hai thành phần rosuvastatin và candesartan theo hướng dẫn của ICH. Quy trình định lượng có tính đặc hiệu cao, tách hoàn toàn các tạp của candesartan với rosuvastatin. Có thể áp dụng quy trình này để định lượng tạp A, B, D, F, G của candesartan trong viên nén phối hợp hai thành phần nói trên.

LỜI CẢM ƠN

Chúng tôi xin cảm ơn Đại học Y Dược TP.Hồ Chí Minh đã tài trợ kinh phí để thực hiện nghiên cứu theo Hợp đồng số 196/2024/HĐ-ĐHYD. Cảm ơn Công ty TNHH United International Pharma đã cung cấp một số chất đối chiếu để sử dụng trong nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Cho K.I., Kim B.H., Park Y.H., Ahn J.C., Kim S.H., *et al.* Efficacy and Safety of a Fixed-Dose Combination of Candesartan and Rosuvastatin on Blood Pressure and Cholesterol in Patients With Hypertension and Hypercholesterolemia: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel Phase III Clinical Study. *Clin Ther.* 2019. 41(8), 1508-1521. DOI: 10.1016/j.clinthera.2019.05.007.
 2. Aelsehli B.R., Binsaleh A.Y., Mahgoub S.M., Mohamed M.A., Saleh S.M., *et al.* An endurable RP-UPLC method for assessing total impurities in candesartan cilexetil tablets: Evaluating greenness and whiteness. *Acta Chromatographica.* 2025. 37(3), 429-443. DOI: 10.1556/1326.2025.01355.
 3. Kumar N.D., Babu K.S., Gosada U., and Sharma. N. A validated ultra high-pressure liquid chromatography method for separation of candesartan cilexetil impurities and its degradents in drug product. *Pharm Methods.* 2012. 3(1), 31-9. DOI: 10.4103/2229-4708.97718.
 4. Mohan Arivozhi, Shanmugavel S., Goyal Ajay, Venkataraman B.R., and S. D. Identification, Isolation, and Characterization of Five Potential Degradation Impurities in Candesartan Cilexetil Tablets. *Chromatographia.* 2009. 69(11), 1211-1220. DOI: 10.1365/s10337-009-1066-3.
 5. Mammone F.R., Zanitti L., Puxeddu M., La Regina G., Silvestri R., *et al.* A Novel Validated UHPLC Method for the Estimation of Rosuvastatin and Its Complete Impurity Profile in Tablet Formulations. *Molecules.* 2023. 28(1), 431. DOI: 10.3390/molecules28010431.
 6. Kishore C.R.P and Mohan K.G.V. Structural identification and estimation of Rosuvastatin calcium related impurities in Rosuvastatin calcium tablet dosage form. *Analytical Chemistry Research.* 2017. 12 17-27. DOI: 10.1016/j.ancr.2016.11.002.
 7. Khedr Alaa, Belal Fathalla, Ibrahim Fawzia, and Elawady Tarek. Analysis of rosuvastatin stress degradation behavior using liquid chromatography coupled to ultraviolet detection and electrospray ionization mass spectrometry. *Analytical Methods.* 2013. 5(22), 6494-6502. DOI: 10.1039/C3AY41210E.
 8. United States Pharmacopeia and the National Formulary (USP2025 – NF 43) Rockville (MD), Monographs: Candesartan Cilexetil Tablets.
 9. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH), Q2(R2). Validation of Analytical Procedures. 2023.
 10. AOAC Official Methods of Analysis . Appendix F: Guidelines for Standard Method Performance Requirements. 2016.
-