

Рекомендована д. біол. наук, проф. Л. С. Фірою
 УДК 543.42.062:[615.31.074:547-304.2]
 DOI

СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ КАРВЕДІЛОЛУ В ТАБЛЕТКАХ

©Ю. М. Жук, С. О. Васюк, І. С. Верьовкіна

Запорізький державний медичний університет

Резюме: розроблено методику спектрофотометричного визначення карведілолу у видимій ділянці спектра, засновану на вимірюванні оптичної густини забарвленого продукту реакції карведілолу та бромкрезолового пурпурного при 398 нм у середовищі ацетону. Встановлено оптимальні умови кількісного визначення карведілолу у складі лікарських препаратів. Проведено валідацію розробленої методики за такими валідаційними характеристиками, як лінійність, прецизійність, правильність та робастність.

Ключові слова: спектрофотометричний аналіз, карведілол, бромкрезоловий пурпурний.

Вступ. Карведілол – $[(\pm)]$ -1-(9H-Карбазол-4-ілоксі)-3-[[2-(2-метоксифеноксі) етил]аміно]пропан-2-ол] належить до групи лікарських препаратів, які блокують альфа1-, бета1- та бета2-адренорецептори. Лікарська речовина не має власної симпатоміметичної активності, володіє мембраностабілізуючими властивостями, проявляє антиоксидантну дію, ліквідуючи вільні радикали, знижує загальний периферичний судинний опір, знижує перед- та постнавантаження на міокард, не виявляє суттєвого впливу на ліпідний обмін і вміст калію, натрію та магнію у плазмі крові [1].

Для кількісного визначення карведілолу у складі лікарських форм часто використовують інструментальні методи, як більш чутливі. Серед них переважають спектрофотометричні [2-3], хроматографічні [6-7] та електрохімічні, а саме, вольтамперометричні [8-9] та потенціометричні [10], методи аналізу. Незважаючи на переваги описаних методів, деякі з них є недостатньо чутливими, селективними або потребують дорогого обладнання.

Саме тому метою нашої роботи стала розробка високочутливої, простої у виконанні та валідної спектрофотометричної методики кількісного визначення карведілолу в лікарських препаратах на основі реакції з бромкрезоловим пурпурним (БКП). Для реалізації цієї мети було поставлено такі задачі:

- встановити оптимальні умови проведення фотометричної реакції карведілолу з БКП та розрахувати аналітичні показники чутливості;
- розробити методики кількісного визначення карведілолу у складі лікарських форм;
- провести валідацію розроблених методик.

Методи дослідження. Об'єктами дослідження стали таблетки "Корвазан" 25 мг («Arterium», серія 98905), таблетки "Коріол" 12,5 мг (KRKA, серія MB 1971) та таблетки «Коріол» 25 мг (KRKA, серія MA 6496).

У роботі використали такі реагенти і розчинники: стандартний робочий зразок карведілолу (серія

101081228), БКП (Шосткінський завод хімічних реактивів, партія 47), ацетон (Lab-Scan, Poch Ірландія, партія 4164/11).

Аналітичне обладнання: спектрофотометр Specord 200, ваги електронні АВТ-120-5DM, ультразвукова баня ELMASONICE60 Н.

Загальна методика визначення карведілолу

Аліквотну частину карведілолу (0,24–0,31 мг) вміщують у мірну колбу на 10,00 мл, додають 1,00 мл 0,11% розчину БКП в ацетоні та доводять ацетоном до позначки. Оптичну густину вимірюють на фоні компенсаційного розчину, який не містить досліджуваної речовини, при довжині хвилі 398 нм. Як стандартний розчин використовують 0,017 % розчин робочого стандартного зразка карведілолу в ацетоні.

Визначення карведілолу в таблетках

Точну наважку – (близько 0,1100 г) «Корвазану» 25 мг, (близько 0,2450 г) «Коріолу» 12,5 мг, (близько 0,1240 г) «Коріолу» 25 мг переносять у мірну колбу на 100,00 мл, доводять ацетоном до позначки, озвучують в ультразвуковій бані при кімнатній температурі протягом 2 хв. Після цього розчин фільтрують, відкидаючи перші порції фільтрату. З наступних порцій фільтрату беруть 1,00 мл розчину, переносять у мірну колбу на 10,00 мл, додають 1,00 мл розчину БКП, доводять ацетоном до позначки та аналізують за загальною методикою. Паралельно проводять реакцію з 1,00 мл 0,017% розчину стандартного зразка карведілолу. Розрахунок кількісного вмісту діючої речовини проводять за загальноприйнятою формулою.

Результати й обговорення. При виборі розчинника враховано розчинність карведілолу та БКП, а також максимальне значення оптичної густини отриманого розчину. Експериментально було встановлено, що карведілол взаємодіє з БКП у середовищі ацетону, з утворенням забарвленого продукту реакції з максимумом світлопоглинання при 398 нм (рис. 1). Величина молярного коефіцієнта світлопоглинання

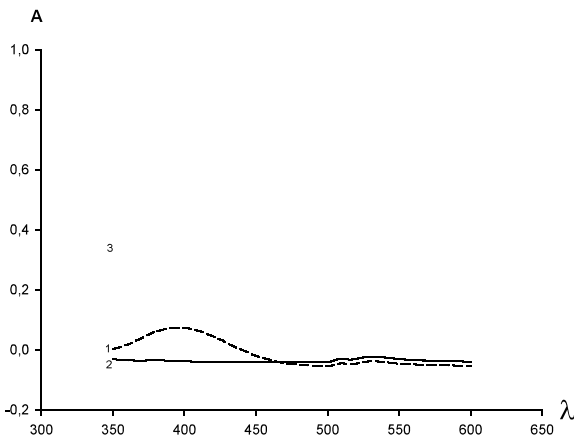


Рис. 1. Спектр поглинання БКП (1), карведілолу (2) та продукту реакції карведілолу з БКП (3).

становить $2,13 \cdot 10^4$, що свідчить про високу чутливість реакції.

Відповідно до вимог Державної Фармакопеї України [10], методики кількісного визначення лікарських препаратів, які будуть включені до МКЯ, повинні бути валідовані. Валідація методик кількісного аналізу лікарських препаратів є основною умовою забезпечення надійності результатів аналізу. Тому для перевірки коректності запропонованої методики були визначені основні валідаційні характеристики, а саме, лінійність, прецизійність, правильність та робасність.

Лінійність. Лінійна залежність оптичної густини від концентрації досліджуваної речовини лежить в межах 1,00–2,40 мг/100 мл. За отриманими даними було побудовано графік залежності оптичної густини від концентрації карведілолу (рис. 2).

Отримані результати, оброблені методом найменших квадратів, свідчать про лінійність методики у всьому діапазоні її застосування (табл. 1).

Прецизійність. Прецизійність було визначено на рівні збіжності. Для цього для кожної з лікарських форм було проведено по дев'ять визначень, які охоп-

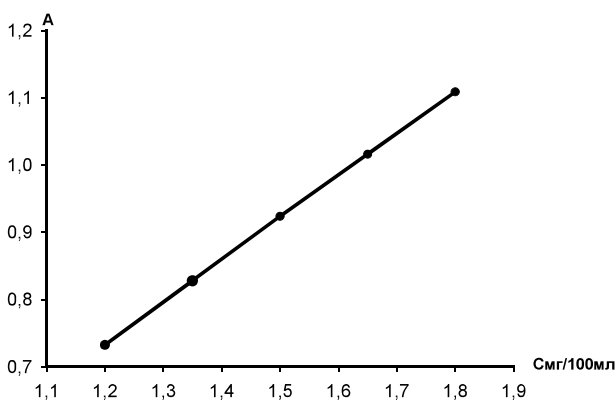


Рис. 2. Графік залежності оптичної густини від концентрації карведілолу.

Таблиця 1. Показники лінійної залежності

Рівняння лінійної регресії	$Y_i = bX_i + a$
Коефіцієнт кореляції, r	0,9999
Вільний член регресійної прямої, $a \pm (S_a)$	$-0,001600 \pm (0,004900)$
Тангенс кута нахилу регресійної прямої, $b \pm (S_b)$	$0,4488 \pm (0,002900)$
Залишкове стандартне відхилення, S_0	0,003340

люють діапазон застосування методики (три концентрації/три визначення для кожної). Як видно з даних таблиці 2, розроблені методики дозволяють отримувати результати зі збіжністю, достатньою для надійного визначення досліджуваної речовини у складі лікарських форм.

Правильність. Правильність було встановлено методом добавок. Як видно з даних таблиці 3, отримані критерії практичної незначимості для кожної з лікарських форм не перевищують максимально допустиму невизначеність аналізу.

Робасність. Робасність аналітичної методики повинна доводити надійність результатів аналізу при невеликих коливаннях параметрів методики. Оцінку робасності було проведено на стадії розробки методики шляхом визначення факторів, які впливають на величину оптичної густини, а саме, кількість доданих реагентів та стабільність досліджуваних розчинів у часі.

Було встановлено, що досліджувані розчини стабільні протягом не менше 30 хв (рис. 3).

Таблиця 2. Визначення збіжності результатів кількісного визначення карведілолу в таблетках

Лікарська форма	\bar{z} (n=9)	S	RSD%	Δ_x
«Корвазан» 25 мг	0,0248	$8,33 \cdot 10^{-5}$	0,336	$1,55 \cdot 10^{-4}$
«Коріол» 12,5 мг	0,0124	$8,66 \cdot 10^{-5}$	0,698	$1,61 \cdot 10^{-4}$
«Коріол» 25 мг	0,0246	$1,76 \cdot 10^{-4}$	0,715	$3,27 \cdot 10^{-4}$

Таблиця 3. Визначення правильності результатів кількісного визначення карведілолу в таблетках

Лікарська форма	\bar{z} (n=9)	RSD%	Δ_z	$\bar{z} - 100$
«Корвазан» 25 мг	100,2	0,00780	0,0145	0,2
«Коріол» 12,5 мг	99,93	0,0105	0,0195	0,07
«Коріол» 25 мг	101,0	0,0177	0,0333	1,0

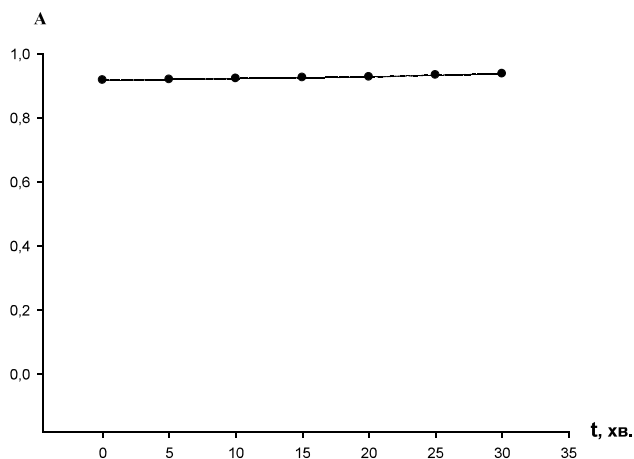


Рис. 3. Стабільність продукту реакції карведілолу з БКП у часі.

Було встановлено, що при додаванні до досліджуваного розчину $\pm 10\%$ БКП від оптимального оптична густина практично не змінюється. Це видно на рисунку 4, де всі три спектра (при додаванні 90, 100 та 110 % реагента) накладаються один на одного.

Висновки. В результаті роботи встановлено, що карведілол взаємодіє з БКП за кімнатної температури у середовищі ацетону. Досліджувана реакція є ви-

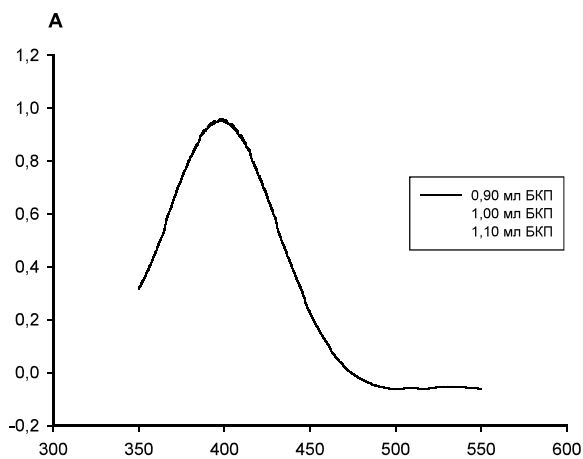


Рис. 4. Залежність оптичної густини продукту реакції карведілолу з БКП від кількості доданого реагента.

сокочутливою: молярний коефіцієнт світлопоглинання становить $2,13 \cdot 10^4$.

Розроблено методику спектрофотометричного кількісного визначення карведілолу в таблетках різних виробників.

Доведено, що за такими валідаційними характеристиками, як лінійність, прецизійність, правильність та робастність розроблена методика валідна.

Список літератури

1. Машковский М. Д. Лекарственные средства: в 2 т. / М. Д. Машковский. – М., 2000. – Т. 1. – 540 с.; Т. 2. – 606 с.
2. Sultan M. Simultaneous determination of carvedilol and hydrochlorothiazide in tablets by derivative spectrophotometric and HPLC methods / Sultan M. // Asian Journal of Chemistry. – 2008. – Vol. 20, № 3. – P. 2283–2292.
3. Simultaneous Determination of Carvedilol and Hydrochlorothiazide in Tablets and Spiked Human Plasma using Derivative Spectrophotometry / A. Ansary, M. M. Abdel-Moety, F. M. Abdel Gawad [et al.] // Pharmaceut. Anal. Acta. – 2012. – Vol. 3, № 9. – P. 1-6.
4. Validated HPTLC methods for determination of some selected antihypertensive mixtures in their combined dosage forms / A. Rasha Shaalana, S. Tarek Belala, A. Fawzy El Yazbi [et al.] // Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University. – 2014. – Vol. 52, № 2. – P. 225–237.
5. Сравнительная биодоступность двух лекарственных форм карведилола – Карведилола-МИК® и Дилатренда® / Г. Г. Воронов, Н. А. Алексеев, Д. А. Рождественский [и др.] // Рецепт. – 2007. – № 5 (55). – С. 105–112.
6. Пат. 2334510 РФ. Способ определения карведилола методом инверсионной вольтамперометрии / Терентьева С. В., Чернышева С. В., Тепляков А. Т. [и др.]; опубл. 27.09.2008, Бюл. № 27.
7. A. Radi. Differential pulse voltammetric determination of carvedilol in tablets dosage form using glassy carbon electrode / A. Radi, T. Elmogy // Il Farmaco. – 2005. – Vol. 60, № 1. – P. 43–46.
8. Ahmad Soleymanpour. Chemically modified carbon paste sensor for the potentiometric determination of carvedilol in pharmaceutical and biological media / Ahmad Soleymanpour, Mazaher Ghasemian // Measurement. – 2015. – Vol. 59. – P. 14–20.
9. Державна Фармакопея України. – 1-е вид. – Харків : Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. – Доповнення 2. – 2008. – 620 с.

СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ КАРВЕДИЛОЛА В ТАБЛЕТКАХ

Ю. Н. Жук, С. А. Васюк, И. С. Верёвкина

Запорожский государственный медицинский университет

Резюме: разработана методика спектрофотометрического определения карведилола в видимой области спектра, основанная на измерении оптической плотности окрашенного продукта реакции карведилола и бромкрезолового пурпурного при 399 нм. Определены оптимальные условия количественного определения карведилола в составе лекарственных препаратов. Проведена валидация разработанной методики по таким валидационным характеристикам, как линейность, прецизионность, правильность и робастность.

Ключевые слова: спектрофотометрический анализ, карведилол, бромкрезоловый пурпурный.

SPECTROPHOTOMETRIC DETERMINATION OF CARVEDILOL IN TABLETS

Yu. M. Zhuk, S. O. Vasiuk, I. S. Verovkina

Zaporizhian State Medical University

Summary: in this investigation a visible spectrophotometric method for the determination of carvedilol based on the absorbance of colored product of the reaction between carvedilol and bromcresol purple in acetone medium at 399 nm measurement was developed. The optimal conditions for the quantitative determination of carvedilol in the content of pharmaceutical drugs were established. The validation of the worked out procedure on such validated characteristics as linearity, precision, accuracy and robustness was carried out.

Key words: spectrophotometric analysis, carvedilol, bromcresol purple.

Отримано 07.05.2015