

**SCI-CONF.COM.UA**

# **THE WORLD OF SCIENCE AND INNOVATION**



**ABSTRACTS OF IV INTERNATIONAL  
SCIENTIFIC AND PRACTICAL CONFERENCE  
NOVEMBER 11-13, 2020**

**LONDON  
2020**

81. **Локшин В.** 518  
 ФОРМУВАННЯ ПРОФЕСІЙНОЇ КОМПЕТЕНТНОСТІ  
 МЕНЕДЖЕРІВ СОЦІОКУЛЬТУРНОЇ СФЕРИ З УРАХУВАННЯМ  
 СУЧАСНИХ ЦІННІСНИХ ІННОВАЦІЙНИХ СТРАТЕГІЙ  
 ПРОМИСЛОВОСТІ, ПІДПРИЄМНИЦТВА, КАР'ЄРНОГО  
 ЗРОСТАННЯ.
82. **Лук'яник Л. В.** 527  
 ТЕОРЕТИКО-ПРАКТИЧНІ ОСНОВИ ФОРМУВАННЯ  
 СОЦІОКУЛЬТУРНОЇ КОМПЕТЕНТНОСТІ СТАРШОКЛАСНИКІВ  
 НА УРОКАХ АНГЛІЙСЬКОЇ МОВИ.
83. **Людкевич Г. П., Сухань Д. С., Ботаневич Є. О., Великоцький Т. М.,  
 Мельник В. А.** 533  
 ЗВ'ЯЗОК МІЖ ПОЛІМОРФІЗМОМ VAL66MET ГЕНУ BDNF ТА  
 ПАТОЛОГІЄЮ ГОЛОВНОГО МОЗКУ.
84. **Людкевич Г. П., Сухань Д. С., Валовий Н. В., Орленко В. С.,  
 Гайдуков Н. В.** 542  
 ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНУ MTHFR ТА РОЗВИТОК МОЖЛИВИХ  
 ПАТОЛОГІЙ ПІД ЧАС ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ.
85. **Ляшук Р. П., Попович А.** 552  
 СТАН МІКРОФЛОРИ ВМІСТУ ПОРОЖНИНИ ТОВСТОЇ КИШКИ У  
 ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ ТИПУ 1 У ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД  
 ВІКУ.
86. **Ляшук Р. П., Мироняк Д.** 559  
 СТАН ВЕГЕТАТИВНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА  
 ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ.
87. **Майстренко Ю. В.** 564  
 ФРІЛАНС ЯК СУЧАСНИЙ ВИД ТРУДОВИХ ВІДНОСИН.
88. **Малецька О. Р., Васюк С. О.** 569  
 СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ КАРВЕДІЛОЛУ В  
 ТАБЛЕТКАХ «КАРВЕДІЛОЛ-КВ 25 МГ».
89. **Маргосюк І. Л., Куліш Л. О., Мартинюк З. В., Яремчук Р. В.** 575  
 ОСНОВИ ЗДОРОВ'ЯЗБЕРІГАЮЧОЇ КОМПЕТЕНТНОСТІ:  
 ЗДОРОВ'Я, БЕЗПЕКА І ПРЕВЕНТИВНА ОСВІТА.
90. **Марковська О. Є., Дудченко В. В., Гречишкіна Т. А.** 584  
 ЕФЕКТИВНІСТЬ БІОЛОГІЧНОГО ТА ХІМІЧНОГО ЗАХИСТУ  
 РОСЛИН ПШЕНИЦІ ОЗИМОЇ ВІД ТЕМНО-БУРОЇ ПЛЯМИСТОСТІ  
 ТА КОРЕНЕВИХ ГНИЛЕЙ.
91. **Матолінець Н. В., Глуховська С. І., Живіцька Х. З.** 589  
 ЛЕГЕНЕВА ВЕНТИЛЯЦІЯ ПРИ ПРОВЕДЕННІ  
 ВІДЕОТОРАКОСКОПІЧНИХ ОПЕРАЦІЙ.
92. **Мокроменко О. В.** 592  
 ДІЯЛЬНІСТЬ ЗАКЛАДІВ ЕЛЕМЕНТАРНОЇ ОСВІТИ У ВЕЛИКІЙ  
 БРИТАНІЇ ОСТАННЬОЇ ТРЕТИНИ ХІХ СТ.

УДК 543.422.3.062:[615.453:615.224].074

## СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ КАРВЕДІЛОЛУ В ТАБЛЕТКАХ «КАРВЕДІЛОЛ-КВ 25 МГ»

**Малецька Олена Романівна**

здобувач PhD, асистент

**Васюк С. О.**

професор, завідувач кафедри

Запорізький державний медичний університет

м. Запоріжжя, Україна

**Анотація:** В даному дослідженні було розроблено спектрофотометричну методику визначення карведілолу на основі вимірювання оптичної густини забарвленого продукту реакції між карведілолом та діазолем червоним ЖЖ в метилово-водному середовищі при довжині хвилі 385 нм. Були встановлені оптимальні умови для кількісного визначення карведілолу в таблетках. Проведена валідація розробленої методики за такими показниками як лінійність, прецизійність, правильність та робасність.

**Ключові слова:** карведілол, діазоль червоний ЖЖ, спектрофотометрія, кількісне визначення, валідація.

Карведілол ((±)-[3-(9Н-карбазол-4-ілоксі)-2-гідроксипропіл][2-(2-метоксіфеноксі)етил]амін) – синтетичний лікарський препарат, що відноситься до групи неселективних бета-блокаторів, чинить гіпотензивну, антиангінальну, вазодилатуючу та антиоксидантну дію [1].

Для кількісного визначення карведілолу часто використовують інструментальні методи аналізу. Найчастіше використовують спектрофотометричні, хроматографічні та електрохімічні методи аналізу [2]. Раніше були розроблені спектрофотометричні методики визначення карведілолу з бромкрезоловим пурпурним в ацетоновому середовищі [3].

Незважаючи на переваги описаних методів, деякі з них є недостатньо чутливими, селективними або потребують дорогого обладнання та реагентів.

**Розробка високочутливої, простої у виконанні та валідної спектрофотометричної методики кількісного визначення карведілолу в таблетках «Карведілол-КВ 25 мг» на основі реакції з солями діазонію. Для реалізації мети було поставлено такі задачі:**

- встановити оптимальні умови перебігу фотометричної реакції карведілолу з діазолем червоним ЖЖ та розрахувати аналітичні показники чутливості;
- розробити методику кількісного визначення карведілолу у складі лікарських форм;
- провести валідацію розробленої методики.

Об'єктом дослідження стали таблетки «Карведілол-КВ» 25 мг (ПАТ "Київський вітамінний завод", м. Київ, Україна, серія EF 411017).

В роботі використовувались наступні реагенти і розчинники: стандартний зразок карведілолу, діазоль червоний ЖЖ, натрію карбонат, метанол та вода очищена.

Аналітичне обладнання: спектрофотометр ULAB S131UV, ваги лабораторні електронні RADWAG XA 210.4Y, ультразвукова баня Sonogex Digitec DT100H.

#### *Загальна методика визначення карведілолу*

Приготування розчину порівняння карведілолу: 0,016 г карведілолу вміщують у мірну колбу на 100,00 мл, розчиняють у метанолі та доводять метанолом до позначки, перемішують.

Приготування компенсаційного розчину: 2,00 мл 0,2% розчину діазолу червоного ЖЖ в метанолі переносять в мірну колбу на 10,00 мл, додають 0,20 мл 0,1% розчину натрію карбонату, витримують 10 хв, додають 2,00 мл метанолу, доводять водою до позначки та перемішують.

Аліквотну частину карведілолу (0,08773–0,14622 мг) вміщують в мірну колбу на 10,00 мл, додають 2,00 мл 0,2% розчину діазолу червоного ЖЖ в

метанолі, 0,20 мл 0,1% розчину натрію карбонату, витримують 10 хв, додають 2,00 мл метанолу, доводять водою до позначки та перемішують. Вимірюють абсорбцію отриманого розчину на фоні компенсаційного розчину за аналітичної довжини хвилі 385 нм.

#### *Визначення карведілолу в таблетках*

Точну наважку ретельно розтертої таблеткової маси (близько 0,12 г) «Карведілолу-КВ» 25 мг переносять у мірну колбу на 100,00 мл, доводять метанолом до позначки, витримують в ультразвуковій бані протягом 2 хв. Після цього розчин фільтрують через паперовий фільтр («Синя стрічка»), відкидаючи перші порції фільтрату. З наступних порцій фільтрату беруть 1,00 мл розчину, переносять у мірну колбу на 10,00 мл, додають 2,00 мл 0,2% розчину діазолу червоного ЖЖ в метанолі, 0,20 мл 0,1% розчину натрію карбонату, витримують 10 хв, додають 2,00 мл метанолу, доводять водою до позначки та перемішують. Вимірюють абсорбцію забарвлених розчинів на фоні компенсаційного розчину за аналітичної довжини хвилі 392 нм. Паралельно проводять дослід з 1,00 мл розчину порівняння карведілолу. Розрахунок вмісту діючої речовини проводять за загальноприйнятою формулою.

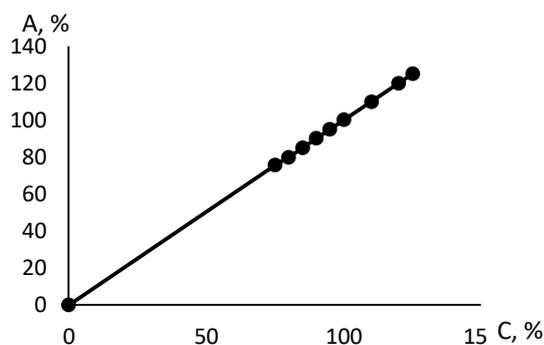
На етапі розробки методики кількісного визначення карведілолу на основі реакції з діазолем червоним ЖЖ було вивчено наступні фактори, які впливають на швидкість та повноту реакції: природа та склад розчинника, кількість реагенту, швидкість реакції та стабільність аналізованих розчинів у часі.

Розчинник обирали враховуючи розчинність карведілолу та діазолу червоного ЖЖ, а також максимальний вихід продукту реакції, тобто максимальну величину оптичної густини. Кількість реагенту також обирали за максимальним значенням величини оптичної густини.

Експериментальним шляхом встановлено, що реакція перебігає у водно-метаноловому середовищі за кімнатної температури з використанням 0,2% розчину діазолу червоного ЖЖ як кольорореагенту з утворенням забарвленого продукту реакції з максимумом світлопоглинання при 385 нм.

Відповідно до вимог Державної Фармакопеї України [4], методики кількісного визначення лікарських препаратів 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 робастність.

Лінійна залежність оптичної густини від концентрації досліджуваної речовини лежить в межах 1,20–2,00 мг/100 мл. За отриманими результатами було побудовано графік залежності оптичної густини від концентрації карведілолу (рис. 1).



**Рис. 1. Графік залежності оптичної густини від концентрації карведілолу**

Параметри лінійної залежності розраховували за допомогою регресійного аналізу методом найменших квадратів. Одержані величини за рівнянням лінійної регресії  $Y = bX + a$ . Кутовий коефіцієнт  $b \pm (S_b)$  дорівнює 0,9947 ( $\pm 0,0037$ ), вільний член лінійної регресії  $a \pm (S_a) - 0,5741$  ( $\pm 0,3653$ ), залишкове стандартне відхилення  $S_{x,0} - 0,1835$ , коефіцієнт кореляції  $r - 0,9999$ .

Таким чином, виходячи з отриманих даних, лінійність методики підтверджується у всьому зазначеному інтервалі, а діапазон застосування методики складає 75–125 % від номінальної концентрації карведілолу.

Прецизійність було визначено на рівні збіжності. Для цього для лікарської форми було проведено дев'ять визначень, які охоплюють діапазон застосування методики (три концентрації/три визначення для кожної). Як видно

з даних табл. 1, розроблена методика дозволяє отримувати результати зі збіжністю, достатньою для надійного визначення досліджуваної речовини у складі лікарської форми.

**Таблиця 1**

**Визначення збіжності результатів кількісного визначення карведілолу у таблетках «Карведілол-КВ» 25 мг**

<i>Визначення збіжності результатів кількісного визначення</i>	
Середнє, $\bar{Z}$ % (n = 9)	100,78
Відносне стандартне відхилення, $S_z$ %	0,82
Однобічний довірчий інтервал, $\Delta_z$	1,52
Критичне значення для збіжності результатів, $\Delta_z \leq \Delta_{AS}$	$1,52 \leq 1,6$

Правильність було встановлено методом добавок. Як видно з даних, наведених в табл. 2, отримані критерії практичної незначимості для лікарської форми не перевищує максимально допустиму невизначеність аналізу.

**Таблиця 2**

**Визначення правильності результатів кількісного визначення карведілолу у таблетках «Карведілол-КВ» 25 мг**

<i>Визначення правильності результатів визначення</i>	
Середнє, $\bar{Z}$ % (n = 9)	100,11
Відносне стандартне відхилення, $S_z$ %	0,91
Систематична похибка $\delta \% = \bar{Z} - 100$	0,11
Критерій практичної незначущості $\delta \% = \bar{Z} - 100 \leq 0,3 \cdot \Delta_{AS}$	$0,11 \leq 0,56$

Оцінку робастності проводять на стадії розробки методики. Ця оцінка має довести надійність результатів аналізу при невеликих змінах параметрів методики. Оцінювались такі параметри, які можуть вплинути на величину оптичної густини: стабільність аналізованих розчинів у часі та кількість доданих реагентів.

Було встановлено, що аналізовані розчини стабільні протягом щонайменше 30 хв, а коливання кількості доданих реагентів у межах  $\pm 10\%$  суттєво не впливають на величину оптичної густини.

В результаті роботи встановлено, що карведілол взаємодіє з діазолом червоним ЖЖ за кімнатної температури у водно-метаноловому середовищі. Розроблено методику спектрофотометричного визначення карведілолу у таблетках .

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

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Машковский М. Д. М38 Лекарственные средства, — 16-е изд., перераб., испр. И доп,— М.: Новая волна: Издатель Умеренков, 2019.— 1216 с.

2. 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.

3. Жук, Ю. М., Васюк, С. О., Верьовкіна, І. С. (2015). СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ КАРВЕДІЛОЛУ В ТАБЛЕТКАХ. Фармацевтичний часопис, (3). <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2015.3.4928>

4. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 2-е вид. — Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. — Т. 1. — 1128 с.