

выделительную функцию почек на 26,6-170,1%; уменьшали развитие экспериментального отека на 9,8-48,6%. Калиевая соль 4-метоксикарбонилбензолксамидоэтановой кислоты уменьшала болевую чувствительность на 46,2%.

Вывод. Синтезированы новые группы химических соединений – калиевые соли R-бензолксамидоэтановых кислот и 2-(R-бензолксамидометил)-бензимидазолы, найдены вещества с выраженной фармакологической активностью.

Ключевые слова: синтез, соединения, активность, токсичность.

N. I.Banna

## Synthesis and biological activity of potassium salts of R-phenyloxamidoethanoic acids and 2-(R-phenyloxa-midometyl)-phenimidazoles

National University of Pharmacy, Kharkov

Introduction. Imperfection of drugs requires creation of new substances.

Aim. Synthesis and search for agents with pharmacologic activity.

Material and methods. The potassium salts of R-phenyloxamidoethanoic acids and 2-(R-phenyloxamidometyl)-phenimidazoles were synthesized on the basis of ethyl esters of substituted ethanoic acids. Diuretic, anti-inflammatory, analgesic activity and toxicity were investigated by standard methods.

Results. The acute toxicity of the substances is 1098-2266 mg/kg. The compounds increased excretory function of kidneys by 26.6-170.1%; decreased occurrence of experimental edema by 9.8-48.6%. Potassium salt of 4-methoxycarbonilphenyloxamido-ethanoic acid reduced pain sensitivity by 46.2%.

Conclusion. The synthesized potassium salts of R-phenyloxamidoethanoic acids and 2-(R-phenyloxamidometyl)-phenimidazoles were found to have a marked pharmacologic activity.

Key words: synthesis, compounds, activity, toxicity.

© КОЛЕКТИВ АВТОРІВ, 2013

Н.Ю. Бевз, О.О. Віслоус, В.А. Георгіянц

## КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ КАРВЕДІЛОЛУ В ТАБЛЕТКАХ «КОРІОЛ» МЕТОДОМ СПЕКТРОФОТОМЕТРІЇ

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Вступ. Карведілол – високоліпофільний неселективний  $\beta$ -адреноблокатор з  $\alpha_1$ -адреноблокуючою активністю, який відрізняється від всіх інших  $\beta$ -адреноблокаторів унікальним спектром фармакологічних ефектів. Актуальним є розробка та стандартизація методик кількісного визначення  $\beta$ -адреноблокаторів.

Мета. Розробка спектрофотометричної методики кількісного визначення карведілолу в таблетках «Коріол».

Матеріали та методи. Експеримент був проведений на таблетках «Коріол» на базі кафедри фармацевтичної хімії Національного фармацевтичного університету. Аналітичні

## ФАРМАЦЕВТИЧНА ХІМІЯ ТА ФАРМАКОГНОЗІЯ

дослідження проводили методом спектрофотометрії з використанням спектрофотометра Evolution 60S; ваги лабораторні «AXIS» ANG 200 (Польща) і мірний посуд класу А.

Результати. Як показали результати досліджень, підпорядкування закону Бугера-Ламберта-Бера спостерігається в межах концентрацій  $3,0 \times 10^{-3}$ - $7,0 \times 10^{-3}\%$ , питомий показник поглинання  $111 \pm 1,84$ . Як показали результати досліджень, допоміжні речовини таблеток не заважають спектрофотометричному визначенню, тому що плацебо практично не поглинає при довжині хвилі 321 нм.

Висновок. Розроблено спектрофотометричну методику кількісного визначення карведілолу в таблетках «Коріол». Вивчено УФ-спектральні характеристики карведілолу в спирті. Проведено перевірку лінійної залежності оптичної густини від концентрації діючих речовин в таблетках. Методика спектрофотометричного кількісного визначення карведілолу метрологічно атестована на модельних сумішах і може бути використана для аналізу таблеток.

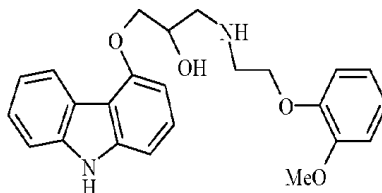
Ключові слова:  $\beta$ -адреноблокатор, карведілол, спектрофотометрія, таблетки.

### ВСТУП

Бета-адреноблокатори на даний час займають одне з провідних місць у лікуванні пацієнтів із захворюваннями серцево-судинної системи [1].

Карведілол відноситься до третього покоління бета-адреноблокаторів, що володіє антигіпертензивними, антиангінальними, антиоксидантними та вазодилатуючими властивостями, зменшує вираженість інсулінорезистентності [9]. Діє одночасно на три види рецепторів –  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  та  $\alpha_1$ , не маючи при цьому внутрішньої симпатоміметичної активності [2]. Знижує загальний периферичний судинний опір, зменшує пред- та постнавантаження на серце, не має вираженого впливу на ліпідний обмін і вміст калію, натрію і магнію в плазмі крові [5].

Карведілол – ( $\pm$ )-1-(9H-карбазол-4-ілокси)-3-[[2-(2-метоксифенокси)етил] аміно] пропанол. Карведілол – рацемічна суміш двох енантіомерів, у якій  $\beta_1$ - і  $\beta_2$ -блокуюча активність притаманна S (-)-енантіомеру, а  $\alpha_1$ -блокуюча – в рівній мірі R (+) та S (-)-енантіомерам [3, 12].



За фізичними властивостями є білий або майже білий кристалічний порошок. Легко розчинний у диметилсульфоксиді, розчинний у метиленхлориді та метанолі, важко розчинний у 95% етанолі та ізопропанолі, мало розчинний в етиловому ефірі, практично не розчинний у воді [3, 11].

Кількісний вміст карведілолу в субстанції фармакопеї [11] рекомендують визначати методом ацидиметрії в неводному середовищі. Кількісне визначення карведілолу в таблетованих лікарських формах проводять флуориметричним [4,8], вольтамперометричним [6] методами, високоефективною рідинною хроматографією [7]. Для кількісної оцінки карведілолу в таблетках також використовують метод спектрофотометрії у спиртовому середовищі за довжини хвилі 244 нм [13] та

абсорбційної спектрофотометрії, яка ґрунтується на утворенні іонних асоціатів з кислими сульфоталейновими барвниками [14]. Фотоколориметрична методика кількісного визначення карведілола в капсулах полягає в утворенні забарвленого продукту після реакції з йодом в ацетонітрилі [14].

Метою роботи є розробка спектрофотометричної методики кількісного визначення карведілолу в таблетках «Коріол».

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Об'єктом дослідження є таблетки «Коріол» (виробник ПАТ «Луганський хіміко-фармацевтичний завод», серія 81012). 1 таблетка містить карведілолу 12,5 мг. Для приготування робочого стандартного зразка використовували карведілол (виробник «SANDOZ»), допоміжні речовини і реактиви, які відповідають вимогам ДФУ.

Аналітичні дослідження проводили методом спектрофотометрії з використанням спектрофотометра Evolution 60S; ваги лабораторні «AXIS» ANG 200 (Польща) і мірний посуд класу А.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В УФ-спектрі 0,005% спиртового розчину в області від 250 нм до 350 нм спостерігаються максимуми поглинання при довжинах хвиль 286 нм, 321 нм і 333 нм і перегин при довжині хвилі 276 нм (рис. 1).

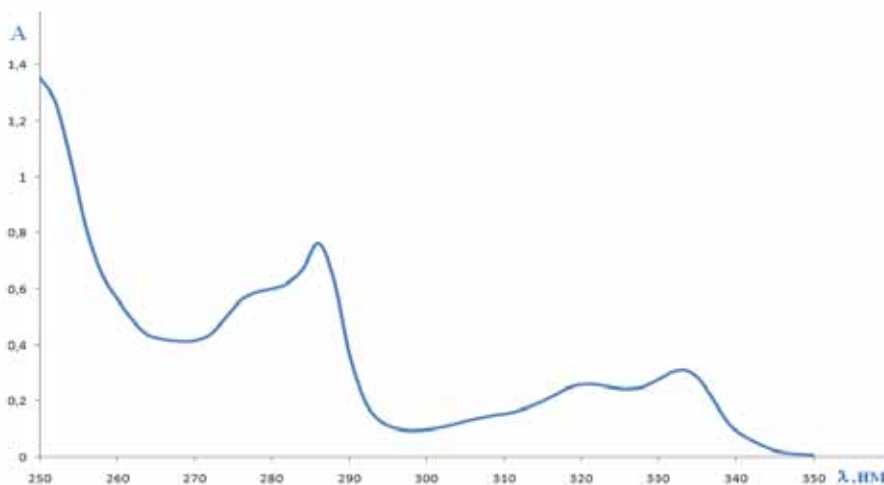


Рис. 1. УФ-спектр 0,005% спиртового розчину карведілолу

В якості аналітичної смуги нами був обраний максимум при довжині хвилі 321 нм. Для вивчення підпорядкування спиртових розчинів карведілолу закону Бугера-Ламберта-Бера нами було розраховано питомий показник поглинання за довжини хвилі 321 нм.

Метрологічні характеристики середнього результату визначення питомого показника поглинання спиртового розчину карведілолу при довжині хвилі 321 нм наведені в таблиці 1.

Метрологічні характеристики середнього результату визначення питомого показника поглинання спиртового розчину карведілолу

$v$	$\bar{x}$	$S^2$	$S$	$S_{\bar{x}}$	$P$	$t(P, v)$	$\Delta x$	$\Delta \bar{x}$	$\bar{\epsilon}, \%$
4	111	2,20	1,48	0,66	95	2,7764	4,12	1,84	1,66

Як показали результати досліджень, підпорядкування закону Бугера-Ламберта-Бера спостерігається в межах концентрацій  $3,0 \times 10^{-3}$ - $7,0 \times 10^{-3}\%$ , питомий показник поглинання  $111 \pm 1,84$ .

В результаті проведених досліджень показано, що УФ-спектр таблеткової маси без карведілолу не має максимуму поглинання в обумовленому діапазоні хвиль. Отримані результати свідчать про те, що допоміжні речовини не заважають визначенню (рис. 2).

Для розробки методики кількісного визначення карведілолу в таблетках «Коріол» були приготовлені модельні суміші та визначено вміст у них діючої речовини.

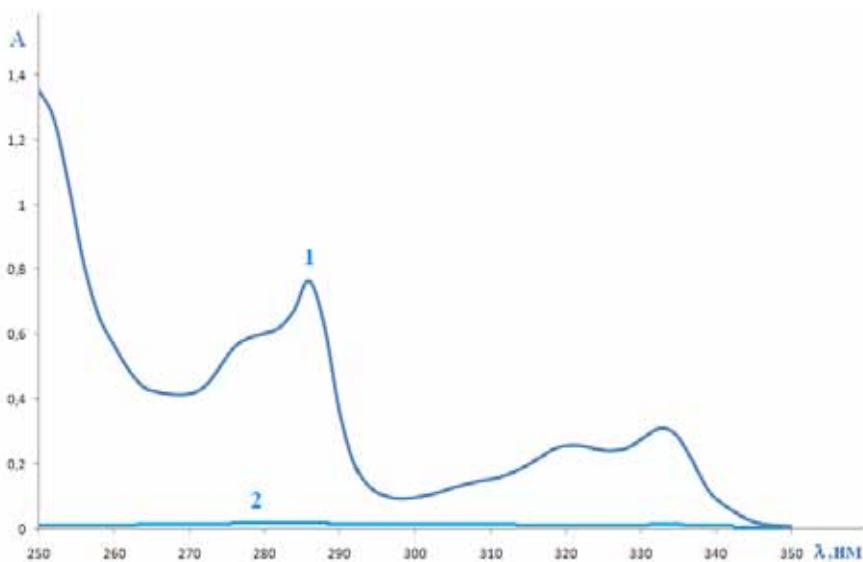


Рис. 2. УФ-спектр спиртових розчинів карведілолу (1) і вмісту таблеток без карведілолу (2)

Встановлено, що відносна помилка окремого визначення  $\pm 0,94\%$ , тобто методику можна використати для кількісного визначення карведілолу в таблетках [10].

**МЕТОДИКИ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ**

0,3500 г (точна наважка) порошку розтертих таблеток, переносять в мірну колбу місткістю 50,0 мл, додають 30 мл спирту, збовтують протягом 10 хв при нагріванні, охолоджують, доводять до мітки спиртом етиловим і перемішують. Фільтрують через паперовий фільтр. 10,0 мл фільтрату переносять в мірну колбу місткістю 100,0 мл, доводять спиртом етиловим до мітки і перемішують.

Визначають оптичну густину отриманого розчину на спектрофотометрі за довжини хвилі 321 нм в кюветах з товщиною шару 1 см, використовуючи в якості компенсаційного розчину спирт етиловий.

Паралельно визначають оптичну густину розчину стандартного зразка карведілолу.

Розраховують вміст карведілолу в одній таблетці у міліграмах, у перерахунку на середню масу однієї таблетки.

Приготування стандартного зразка карведілолу. Зважують 0,0500 г (точна наважка) стандартного зразка субстанції карведілолу, вміщують в мірну колбу місткістю 100,0 мл, додають 70 мл спирту, збовтують і доводять об'єм тим же розчинником до мітки. 10,0 мл розчину переносять в мірну колбу місткістю 100,0 мл, доводять спиртом до мітки і перемішують.

Результати кількісного визначення та метрологічні характеристики середнього результату карведілолу в таблетках «Коріол» наведені в таблиці 2.

Таблиця 2

Результати кількісного визначення карведілолу в таблетках «Коріол»									
$m_n$ , г	0,3611	0,3502	0,3506	0,3497	0,3486	0,3498			
A	0,548	0,540	0,537	0,525	0,518	0,521			
$A_0$	0,545								
Найдено, мг	12,5305	12,7319	12,6467	12,3959	12,2693	12,2980			
Метрологічні характеристики середнього результату									
$\nu$	$\bar{x}$	$S^2$	S	$S_x$	P	$t(P, \nu)$	$\Delta \bar{x}$	$\Delta \bar{x}$	$\bar{e}, \%$
5	12,478	0,035	0,188	0,077	95	2,5706	0,485	0,198	1,59
	7	7	9	1			5	2	

**ВИСНОВКИ**

- Розрахований питомий показник поглинання спиртового розчину за довжини хвилі 321 нм.
- Розроблено умови кількісного визначення карведілолу спектрофотометричним методом, які забезпечують достатню точність і відтворюваність методики.

**Література**

1. Лішневська В.Ю. Бета-адреноблокатори у лікуванні захворювань серцево-судинної системи. «Здоров'я України». 2006, 8 (141): 2-3.
2. Напалков Д.А. Карведилол – перспективний бета-адреноблокатор нового покоління. Журнал «Медицинские новости». 2008, 11: 66-70.

3. Murthy T.E.G.K., Sowjanya G. Development of Discriminatory Method for Dissolution of Carvedilol Marketed Formulations. *International Journal of ChemTech Research*. 2010, 2 (2): 1047-1050.
4. Xu L.X., Hui N., Ma L.Y., Wang H.Y. Study on fluorescence property of carvedilol and determination of carvedilol by fluorimetry. *Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.* 2005, 61 (5): 855-859.
5. РЛС. Энциклопедия лекарств. Под ред. М. Д. Машковського. Изд. 10, перераб. Доп. М.: «РЛС-2003». 2002.
6. Чернышева С.В., Терентьева С.В., Ивановская Е.А. Количественное определение карведилола вольтамперометрическим методом. *Журнал «Медицина и образование в Сибире»*. 2011. №2. [http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text\\_full.php?id=481](http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=481).
7. Haggag R.S. Validated HPLC determination of the two fixed dose combinations (chlordiazepoxide hydrochloride and mebeverine hydrochloride; carvedilol and hydrochlorothiazide) in their tablets. *J. AOAC Int.* 2010, 93 (4): 1192-1200.
8. Silva R.A., Wang C.C., Fern6ndez L.P., Masi A.N. Flow injection spectrofluorimetric determination of carvedilol mediated by micelles. *Talanta*. 2008, 76 (1): 166-171.
9. Напалков Д.А. Карведилол – перспективный бета-адреноблокатор нового поколения. *Фарматека*. 2007, 12: 77-81.
10. Державна фармакопея України. Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». 1-е вид. Доп. 2. Харків: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». 2008.
11. European pharmacopoeia. Council of Europe Strasbourg. General Notices (1) apply to all monographs and other texts. 2007.
12. Терещенко С.Н., Гиляревский С.Р., Мареев В.Ю. в-блокатор карведилол: доказанные преимущества применения. *«Здоров'я України»*. 2008, 19: 27-28.
13. Iggli C.V., Cardoso S.G., Belle L.P. Validation of UV spectrophotometric and nonaqueous titration methods for the determination of carvedilol in pharmaceutical formulations. *AOAC Int.* 2005, 88 (5): 1299-1303.
14. Cardoso S.G., Iggli C.V., Pomblum S.C. Spectrophotometric determination of carvedilol in pharmaceutical formulations through charge-transfer and ion-pair complexation reactions. *Pharmazie*. 2007, 62 (1): 34-37.

Н.Ю. Бевз, О.А. Вислоус, В.А. Георгиянц

### Количественное определение карведилола в таблетках «Кориол» методом спектрофотометрии

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Введение. Карведилол – высоколипофильный неселективный β-адреноблокатор с α<sub>1</sub>-адреноблокирующей активностью, которая отличается от всех других β-адреноблокаторов уникальным спектром фармакологических эффектов. Актуальным является разработка и стандартизация методик количественного определения β-адреноблокаторов. Цель. Разработка спектрофотометрических методик количественного определения карведилола в таблетках «Кориол».

Материалы и методы. Эксперимент был проведен на таблетках «Кориол» на базе кафедры фармацевтической химии Национального фармацевтического университета. Аналитические исследования проводили методом спектрофотометрии с использованием спектрофотометра Evolution 60S; весы лабораторные «AXIS» ANG 200 (Польша) и мерную посуду класса А.

Результаты. Как показали результаты исследований, подчинение закону Бугера-Ламберта-Бера наблюдается в пределах концентраций  $3,0 \times 10^{-3}$ - $7,0 \times 10^{-3}\%$  удельный показатель поглощения  $111 \pm 1,84$ . Как показали результаты исследований, вспомогательные вещества таблеток не мешают спектрофотометрическому определению, потому что плацебо практически не поглощает при длине волны 321 нм.

Заключение. Разработана спектрофотометрическая методика количественного определения карведилола в таблетках «Кориол». Изучены УФ-спектральные характеристики карведилола в спирте. Проведена проверка линейной зависимости оптической плотности от концентрации действующих веществ в таблетках. Методика спектрофотометрического количественного определения карведилола метрологи-чески аттестована на модельных смесях и может быть использована для анализа таблеток.

Ключевые слова:  $\beta$ -адренорецепторы, карведилол, спектрофотометрия, таблетки.

N.Y .Bevz, O.A.Vislous, V. A.Heorhiyants

### Quantitative determination of carvedilol tablets «KORIOЛ» by spectrophotometry

National Pharmaceutical Universiti, Kharkiv

Introduction. Carvedilol is a highly nonselective  $\beta$ -blocker with  $\alpha_1$ -adrenoceptor blocking activity, which differs from all other  $\beta$ -blockers by unique spectrum of pharmacological effects. Development and standardization of methods of determining  $\beta$ -blockers is of current concern. Purpose. Development of spectrophotometric methods of quantitative determination of carvedilol tablets "Koriol."

Materials and methods. The experiment was conducted on tablets "Koriol" at the Department of Pharmaceutical Chemistry, National University of Pharmacy. Analytical studies were performed by spectrophotometry using a spectrophotometer Evolution 60S..

Results. The obedience of the research findings to Bouguer-Lambert-Beer law was observed in concentrations within  $3.0 \times 10^{-3}$ - $7.0 \times 10^{-3}\%$ , the specific absorption rate was  $111 \pm 1.84$ . Excipients were found not to interfere spectrophotometric assay as extract with placebo hardly ever absorbs at a wavelength of 321 nm.

Conclusion. A spectrophotometric method for the quantitative determination of carvedilol tablets "Koriol." was developed. UV spectral characteristics of carvedilol in ethano were studied. Testing of the linear dependence of absorbance on the concentration of active ingredients in tablets was conducted. Spectrophotometric assay of carvedilol is metrologically certified for model mixtures and can be used for analysis of the tablets.

Key words:  $\beta$ -blocker, carvedilol, spectrophotometry, tablets.