

on microbial resistance and costs. *Intensive Care Med.*, 29 (1), 49–54.

4. Goharkhay, N., Verma, U., Maggiorotto, F. (2007). Comparison of CT- or ultrasound-guided drainage with concomitant intravenous antibiotics vs. intravenous antibiotics alone in the management of tubo-ovarian abscesses. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 29 (1), 65–69. doi: 10.1002/uog.3890

5. Brian, L. (1984). Bacterial resistance and sensitivity to chemotherapy drugs: lane. from English. Moscow: Medicine, 272.

6. Beloborodov, V. B. (2011). Problems of antibiotic therapy of infections caused by resistant gram-positive flora. Proceedings of the II International Congress of hospital-acquired infections. Moscow. Available at: <http://www.crie.ru/conf/>

7. Blatun, L. A. The possibilities of modern ointment in the treatment of septic wounds, pressure ulcers, venous ulcers. Available at: <http://www.medlinks.ru/article.php?sid=2799>

8. Rolstadt, B. S., Ovington, L. (2007). Principles of wound management. In: *Acute & Chronic Wounds: Current Management Concepts*. 3rd ed. St. Louis, MO: Mosby/Elsevier, 391–425.

9. Bouchillon, S. K., Badal, R. E., Hoban, D. J., Hawser, S. P. (2013). Antimicrobial Susceptibility of Inpatient Urinary Tract Isolates of Gram-Negative Bacilli in the United States: Results from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART) Program: 2009–2011. *Clinical*

Therapeutics, 35 (6), 872–877. doi: 10.1016/j.clinthera.2013.03.022

10. Sullivan, S. A., Smith, T., Chang, E., Hulsey, T., Vandorsten, J. P., Soper, D. (2007). Administration of cefazolin prior to skin incision is superior to cefazolin at cord clamping in preventing postcesarean infectious morbidity: a randomized, controlled trial. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 196 (5), 455.e1–455.e5. doi: 10.1016/j.ajog.2007.03.022

11. Ivanova, V., Logatchev, V. K. (2012). Local treatment of postoperative inflammatory complications. *Khar'kiv hirurgichna school*, 3 (54), 92–94.

12. Yakovlev, V. P., Blatun, L. A., Terekhova, R. P. The clinical efficacy of the new combined antimicrobial (ciprofloxacin + tinidazole) for the treatment of patients with infections of the skin and soft tissue. Available at: <http://www.eurolab.ua/encyclopedia/565/46524/>

13. Krasilnikov, A. P. (1995). *Handbook antiseptic*. Minsk Executive. HQ., 366.

14. Sleptsov, V. P., Prytula, L. F., Grigoriev V. A. et. al. (2010). The modern concept of treatment of severe staphylococcal and pneumococcal infections. Materials of Scientific Congress «IV International Pirogov reading», dedicated to the 200th anniversary of Pirogov XXII Congress of Surgeons Ukraine, Vinnitsa, II, 149.

15. Pershin, G. N. (1971). *Methods of experimental chemotherapy*. Moscow: Medicine, 537.

Дата надходження рукопису 16.09.2015

Філімонова Наталія Ігорівна, доктор медичних наук, професор, кафедра мікробіології, вірусології та імунології, Національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, Україна, 61002
E-mail: microbiology@nuph.edu.ua

Гейдеріх Ольга Григорівна, кандидат медичних наук, доцент, кафедра мікробіології, вірусології та імунології, Національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, Україна, 61002
E-mail: microbiology@nuph.edu.ua

УДК: 615.22:54.061/.062

DOI: 10.15587/2313-8416.2015.52357

МЕТОДИ ІДЕНТИФІКАЦІЇ ТА КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ β-АДРЕНОБЛОКАТОРІВ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

© О. О. Віслоус, Н. Ю. Бевз, В. А. Георгіяну

Кількість β-адреноблокаторів на фармацевтичному ринку з кожним роком збільшується, що потребує систематизації методик їх стандартизації.

Мета. Метою наших досліджень є вивчення літературних даних щодо методик ідентифікації та кількісного визначення β-адреноблокаторів різної направленості дії – селективної (практолол, метопролол, атенолол, ацебутолол, бетаксол, бевантолол, бісопролол, целіпролол, есмолол, епанолол, есатенолол, небіволол, талінолол), неселективної (алпренолол, окспренолол, піндолол, пропранолол, тимолол, соталола, надолол, мепіндолол, картеол, тертатолол, бопіндолол, бупранолол, пенбутолол, клоранолол) та комбінованої (лабеталол, карведілол).

Методи. Аналітичний огляд літературних джерел інформації щодо дослідження β-адреноблокаторів фізичними, хімічним та фізико-хімічним методами аналізу.

Результати. У результаті аналізу літературних джерел встановлено, що для ідентифікації БАБ у фармакопейному аналізі в основному застосовують фізичні та фізико-хімічні константи, у судовому аналізі – як фізико-хімічні величини, так і хімічні реакції, результати яких наведені в роботі.

Встановлено, що для кількісної оцінки БАБ в аналізі субстанцій використовують титриметричні методи, найчастіше метод кислотно-основного титрування. Для виявлення β-адреноблокаторів у біологічних рідинах та лікарських формах, розділення суміші активних фармацевтичних інгредієнтів та метаболітів перевагу слід віддати фізико-хімічним методам, таким як газорідинна і рідинна хроматографія, абсорбційна спектрофотометрія в ультрафіолетовій та видимій областях, флуориметрія та інші.

Висновки. Приведені дані можуть бути застосовані для подальшого пошуку оптимальних методик ідентифікації та кількісного визначення β -адреноблокаторів як чистому вигляді, так і в суміші з іншими діючими та допоміжними речовинами

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, фармацевтичний аналіз, β -адреноблокатори, спектрофотометрія, хроматографія, субстанція, лікарські форми

Number of β -blockers in the pharmaceutical market is increasing every year, which requires systematization of techniques of standardization.

Goal: The aim of our research is study published data on methods for identification and quantification of β -blockers different orientation action – selective (praktolol, metoprolol, atenolol, acebutolol, betaxolol, bevantolol, bisoprolol, celiprolol, esmolol, epanolol, esatenolol, nebivolol, Talinolol), non-selective (alprenolol, Oxprenololum, pindolol, propranolol, timolol, sotalol, nadolol, mepindolol, karteol, tertatolol, bopindolol, bupranolol, penbutolol, kloranolol) and combined (labetalol, carvedilol). An analysis of the literature found that identification BB in pharmacopeia analysis is mainly used physical and physical-chemical constants in legal analysis – both physical and chemical quantities, and chemical reactions, the results of which are shown in the work.

Methods: Analytical review of the literature research information on β -blockers physical, chemical and physico-chemical methods of analysis.

Results: Found that to quantify the BB in the analysis of substances using titrimetric methods, the method most frequently acid-base titration. For the detection of β -blockers in biological fluids and dosage forms, the separation of a mixture of active pharmaceutical ingredients and metabolites preference should be given physical and chemical methods, such as gas-liquid and liquid chromatography, absorption spectrophotometry in the ultraviolet and visible regions, fluorimeter and others.

Conclusions: The data can be used to further search for optimal methods for identification and quantification of β -blockers as a pure form or mixed with other active substances and excipients

Keywords: arterial hypertension, pharmaceutical analysis, β -blockers, spectroscopy, chromatography, substance dosage forms

1. Вступ

β -адреноблокатори (БАБ) – це гетерогенна група препаратів, яка характеризується різноспрямованим впливом на серцево-судинну систему.

БАБ входять до п'ятірки класів антигіпертензивних препаратів, рекомендованих як засоби першої лінії У клінічній практиці нині використовується не більше 30 препаратів.

2. Постановка проблеми у загальному вигляді, актуальність теми та її зв'язок з важливими науковими чи практичними питаннями

Широке застосування препаратів β -адреноблокаторів, необхідність розробки аналітичної нормативної документації кожним виробником лікарських засобів, вимагає вдосконалення існуючих, розробки та впровадження нових методів кількісного визначення діючої речовини.

3. Аналіз останніх досліджень і публікацій

У науковій літературі докладно обговорюються фармакологічні властивості, особливості фармакокінетики та фармакодинаміки β -адреноблокаторів, що узагальнено у відповідних оглядах [1, 2].

4. Виділення не вирішених раніше частин загальної проблеми

У той же час у джерелах не достатньо узагальнено методи ідентифікації та кількісного визначення лікарських засобів з групи β -адреноблокаторів.

5. Формулювання цілей (задач) статті

У наведеній роботі нами зроблена спроба узагальнити хімічні та фізико-хімічні методи аналізу β -адреноблокаторів у субстанціях, готових лікарських формах, біологічних рідинах, що існують на сьогоднішній час та відповідають вимогам фармакопей та аналітичних нормативних документів.

6. Виклад основного матеріалу дослідження (методів і об'єктів) з обґрунтуванням отриманих результатів

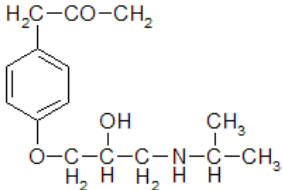
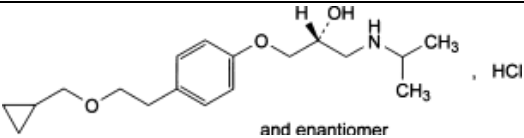
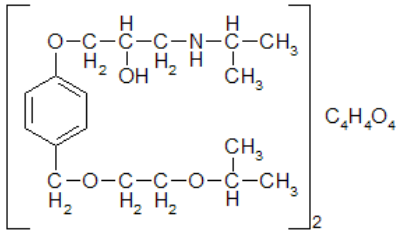
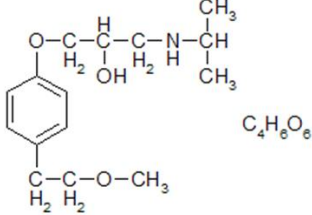
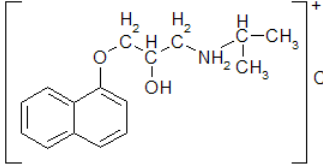
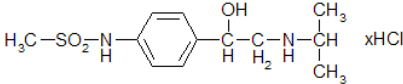
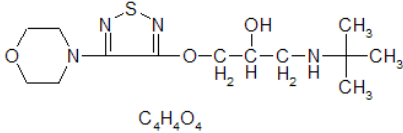
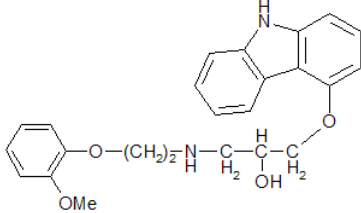
Об'єктами наших дослідження є β -адреноблокатори різної направленості дії – селективної (метопролол, атенолол, бетаксоллол, бісопролол), неселективної (пропранолол, тимолол, соталол) та комбінованої (карведілол) (табл. 1).

Фізико-хімічні методи все ширше впроваджуються в фундаментальні фармацевтичні дослідження і в практику фармацевтичного аналізу. Вони використовуються для ідентифікації та кількісного визначення різних груп лікарських речовин, їх стандартних зразків, а також діючих речовин у лікарських препаратах різного технологічного виготовлення [3].

Найбільш доступні для використання у фармацевтичному аналізі є спектрофотометрія в ІЧ-, УФ- та видимій області спектра, які включені до Європейської, Американської фармакопей, Державної фармакопеї України, Міжнародної фармакопеї і національних фармакопей багатьох країн та ін. [3]. До відповідних фармакопей увійшло понад 20 монографій на лікарські речовини цієї групи.

Таблиця 1

Об'єкти дослідження

Лікарська речовина та її хімічна назва	Структурна формула
Селективної дії	
<p style="text-align: center;">Атенолол (RS)-4-(2-гідроксі-3-(ізопропіл аміно)феніл-ацетамід</p>	
<p style="text-align: center;">Бетаксолулу гідрохлорид 1-{4-[2-(циклопропілметокси)етил]фенокси}-3-ізопропіламінопропан-2-олгідрохлорид</p>	
<p style="text-align: center;">Біспрололу фумарат (±)-1-[4-(1-метилетокси)етокси]метил-фенокси]-3-[(1-метилетил)-аміно]-2-пропанол (E)-2-бутен-діолат (2:1) (сіль)</p>	
<p style="text-align: center;">Метопрололу тартрат ди[(RS)-3-[4-(2-метоксиетил)фенокси]-1-(ізопропіламіно)пропан-2-ол]тартрат</p>	
Неселективної дії	
<p style="text-align: center;">Пропранололу гідрохлорид (RS)-1-ізопропіламіно-3-нафт-1-ілоксипропан-2-олу гідрохлорид</p>	
<p style="text-align: center;">Соталолу гідрохлорид 4-[1-Гідрокси-2-(ізопропіламіно)етил]метансульфонанлідмоногідрохлорид</p>	
<p style="text-align: center;">Тимололу малеат (S)-1,1,1-диметилетиламіно-3[(4-морфоліно-1,2,5-тіадіазол-3-іл)-окси]-2-пропанолгідро (Z)-бутенедіоат</p>	
Комбінованої дії	
<p style="text-align: center;">Карведилол D,l-1-[карбазоліл-(4-оксі)-3-[2-(2-метоксифенокси)етиламіну]-2-пропанол</p>	

Ідентифікацію β-адреноблокаторів в субстанціях та в лікарських формах фармакопей провідних країн рекомендують проводити методами ІЧ-, УФ-спектроскопії, тонкошарової хроматографії [4–9], але застосовують й інші методи:

1. Абсорбційна спектрофотометрія в інфрачервоній області. Спектр випробовуваної речовини має співпадати зі спектром стандартного зразка (ФСЗ, RS, СЗ) [4, 10].

2. Абсорбційна спектрофотометрія в ультрафіолетовій та видимій областях [6–10].

3. За фізичними властивостями – температурою плавлення [6–10].

4. Використовують хімічні реакції з реактивами Лібермана, Маркі, Манделіна, концентрованою кислотою сірчаною, 5 % розчином заліза (III) хлориду, результати яких представлені у табл. 2 [11, 12].

Таблиця 2

Результати хімічних тестів

Субстанція	Реактиви						
	Несслера	Лібермана	Маркі	Манделіна	H ₂ SO ₄ (к)	Розчин FeCl ₃ 5 %	Калію гідроксид
Атенолол	жовто-коричнєве	чорний	–	–	–	–	–
Ацебутолол гідрохлорид	помаранчевий	–	–	–	–	–	жовтий
Пропранолол гідрохлорид	–	–	зелений	зелений	–	–	–
Лабеталол	чорний	коричнево-оранжевий	червоний	зелено-синій	–	фіолетовий	–
Надолол	коричневий	коричневий	червоний	коричнево-червоний	–	–	–
Окспренолол	–	чорний	фіолетовий	сіро-фіолетовий	помаранчево-червоний	–	помаранчево-червоний
Піндолол		синьо-зелений	жовте	зелений			
Соталолу гідрохлорид		коричневий	–				
Тімололу малеат		фіолетовий	–				
Метопролол тартрат	–	коричнево-малинове	ледь рожеве	чорно-коричнєве	–	–	–
Біспролол фумарат	–	яскраво-малинове	малинове	яскраво-малинове	рожеве	–	–

Кількісне визначення БАБ, за рахунок наявності основного центру, згідно з вимогами фармакопей зазвичай проводять методами кислотно-основного титрування в неводному середовищі, також використовують метод високоефективної рідинної хроматографії або абсорбційної спектрофотометрії в УФ- та видимій області [4–9]. Титриметричні методи застосовують для аналізу БАБ в лікарських формах. Так, Novák Pékli M був розроблений редокс-метод (броматометричний, пряме (або зворотне) титрування) для кількісного визначення окспренололу в лікарській формі [13]. У роботі автори для кількісного визначення атенололу у таблетках рекомендують модифікований титриметричний метод, який заснований на титруванні спиртового розчину атенололу оцтовокислим розчином кислоти хлорної до голубувато-зеленого забарвлення (індикатор кристалічний фіолетовий) [14].

Історичний розвиток методів кількісного визначення бета-адреноблокаторів тісно пов'язаний з розвитком самих аналітичних методів. Перші дослідження з 1965 р. до середини 1980-х років, які вивчали оптичні властивості БАБ, стосуються подальшого їх застосування у кількісному аналізі методами спектрофотометрії і спектро-флуориметрії [15].

Кількісний вміст БАБ в лікарських засобах найчастіше визначають методами хроматографії переважно газорідинної хроматографії (ГРХ) та високо-ефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ). Так з 1970 р. розвивається ГРХ для аналізу данної групи лікарських засобів, а 1980-і роки характеризуються вражаючим підйомом ВЕРХ. На сьогоднішній час розроблені прості, точні, чутливі та економічні методи – рідинна хроматографія [16], поєднання ТШХ з денситометричним визначенням [17], ВЕРХ [18–35], поєднання ВЕРХ з твердофазною

екстракцією [36], газова хроматографія [37–39], іонообмінна хроматографія [40], які застосовуються для визначення діючої речовини у лікарських формах [25, 35], комбінованих препаратах [18–21], біологічних рідинах та матеріалах [21]. Наприклад, вчені запропонували метод зворотно-фазової ВЕРХ з УФ-спектрофотометричним детектуванням за довжини хвилі 226 нм для кількісного визначення атенололу в таблетках. Методика проводилась з використанням рухомої фази, яка містить суміш амоній-ацетатного буферу (рН 7,0) та ацетонітрилу, як розчинник використовували натрію ацетат [41].

У літературі [42] описаний метод ВЕРХ для кількісного визначення 13 блокаторів β -адренорецепторів та їх метаболітів у плазмі з фотодіодним УФ-детектуванням.

Метод ВЕРХ [43] пропонується для кількісного визначення бетаксолу в плазмі та сечі у суміші з іншими БАБ. Метод вибіркового, високочутливого і дозволяє визначити бетаксол в присутності інших β -адреноблокаторів, які застосовуються в офтальмології (картеолол, тимолол, метіпролол).

Метод ВЕРХ широко використовується для аналізу енантіомерів пропранололу гідрохлориду в сироватці крові після використання твердо-фазної екстракції на Стіросорбент октадецильної зверненої фази C18 та екстракції органічним розчинником [44], пропранололу та його метаболітів у біологічних рідинах на колонці «Nu-cleosil 5SA» [45]; пропранололу в плазмі крові [46] з ультрафіолетовим детектуванням при використанні перемикачів колонок і хроматографії іонних пар [47]; пропранололу в таблетках і крові зі спектрофотометричним детектуванням [48], пропранололу та його метаболіту 4-гідроксіпропранололу в гомогенаті тканин з флуориметричним детектуванням, пропранололу в плазмі і цільній крові при вивченні зв'язку пропранололу з білками методом рівноважного діалізу на приладі "Dianorm", використовуючи мембрану «Spec-trap», проникну речовини з молекулярною масою 6000–8000 [49].

Оскільки деякі БАБ мають власну флуоресценцію вченими [50, 51] був запропонований метод ВЕРХ з флуоресцентною детекцією для одночасного визначення п'яти БАБ (атенолол, надолол, метопролол, біспролол і бетаксол) в біологічних рідинах. Разом з тим необхідно відзначити, що при високій чутливості і селективності флуоресцентні методи детектування обмежені колом ЛР, які мають природну флуоресценцію, а процес дериватизації при кількісному аналізі вимагає великих витрат [51].

Кількісне визначення пропранололу в плазмі крові проводять методом газорідинної хроматографії з використанням електронно-захватного детектора та отриманням перфтораційних похідних [52].

Перераховані хроматографічні методи чутливі, але зазвичай, вимагають застосування складних фаз рідинно-твердофазну, рідинно-рідкофазну, кроки вилучення та/або дещо складне очищення, недоліком газової хроматографії є застосування горючих речовин, обмеженість інтервалу визначення концентрацій, ускладнення аналізу, погіршення ефективності

розділення, збільшення часу аналізу і часто поганої відтворюваності [37–39].

До інших методів дослідження БАБ відносять електрохімічні методи, які включають в себе кінетичну спектрофотометрію [26], диференціально-скануючу колориметрію і термогравіметричний аналіз [53–56], капілярний електрофорез [54–56] та диференційно-імпульсну полярографію [57], імунологічні методи для аналізу енантіомерів пропранололу гідрохлориду [58]. Для визначення неселективного БАБ левобунололу та селективного БАБ ацебутололу в ЛЗ та сироватці крові використовують адсорбційну катодну інверсійну вольтамперометрію [59, 60]. Вольтамперометричний метод запропонований для одночасного визначення біспрололу fumarату та гідрохлортиазиду, з використанням диференціального імпульсу та квадратно-хвильової розгортки, вимірюючи близько 1400 і 1100 мВ відповідно [61]. Цим же методом визначають атенолол в лікарських формах на електродах зі скловуглецю, модифікованого S_{60} . Метод заснований на визначенні атенололу по піку його окислення при рН=7,2 при потенціалі ~ 1040 мВ щодо Ag/AgCl електрода порівняння за допомогою електрода зі скловуглецю, модифікованого S_{60} , лінійність в діапазоні 0,25–1,5 мМ [62].

Кінетичні методи менш чутливі і включають стадію нагрівання, в той час як теплові методи вимагають дорогого експериментального обладнання.

На сьогоднішній день, у літературі висвітлюється достатня кількість наукових робіт, присвячених кількісному визначенню БАБ методом абсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій і видимій областях з використанням різних розчинників залежно від розчинності досліджуваних сполук. Так, кількісне визначення атенололу в субстанції автори пропонують проводити в метанольному розчині за довжини хвилі 275 нм. Лінійність концентрацій спостерігалася в діапазоні від 2,5 мкг/мл⁻¹ і 17,50 мкг/мл⁻¹ [14].

Спектрофотометрія в ультрафіолетовій області рекомендується для кількісного визначення пропранололу гідрохлориду при виконанні тесту «розчинення» таблеток, який проводять у суміші етилендіамінтетраоцтової кислоти (ЕДТА) та 0,2 М фосфатного буферу (рН 7,2) і вимірюють оптичну густину за довжини хвилі 289 нм [8]. Тест «розчинення» желатинових капсул проводять у тому ж середовищі, але при довжині хвилі 290 нм [63–66], кальцій-індицируючого альгінатного гелю з пропранололом при довжині хвилі 289 нм. Цей метод рекомендовано використовувати в аналізі лікарських сумішей з пропранололу гідрохлоридом, а також у судовій експертизі [67].

Кількісний вміст бетаксолу гідрохлориду в субстанції і лікарських формах автори рекомендують визначення методом прямої спектрофотометрії водного розчину за довжини хвилі 224 нм. Розроблена методика є точною, економічною, швидкою і відтвореною, так як лінійність методики спостерігалася в діапазоні концентрацій від 2–200 мкг/мл діючої речовини [68].

Для аналізу тимололу малеату в лікарських формах рекомендують використовувати метод спек-

трофотометрії в ультрафіолетовій області у дистильованій воді, розчин якого має максимум за довжини хвилі 295 нм. Лінійність методики спостерігається у межах концентрації тимололу малеату між 2,00 мкг/мл до 10,00 мкг/мл [69].

У комбінованих лікарських формах, наприклад, для одночасного визначення карведілолу і гідрохлоротіазиду розроблено дві прості, швидкі і економічні спектрофотометричні методики, які ґрунтуються на подвійному аналізі довжин хвиль або на використанні методу Q-аналізу (графічне співвідношення поглинань) [70].

Для аналізу суміші тимололу з бримонідиним розроблений спектрофотометричний метод, який базується на простій модифікації методу віднімання відношення. Запропонований метод за різницею співвідношення був застосований для визначення композиції в лабораторних сумішах, приготованих із середнім відсотком вмісту бримонідину 100,40±2,29 і тимололу 101,23±1,30, та в їх лікарських формах з середнім відсотком вмісту 101,08±0,44 і 100,66±0,52 відповідно. Метод був підтверджений відповідно до директив USP і може бути застосований для рутинного аналізу [71].

Розроблено дві спектрофотометричні методики, які засновані на відніманні поглинання і визначення амплітудної модуляції для визначення бінарної суміші тимололу малеату і дорзоламиду гідрохлориду в присутності хлориду бензалконію без попереднього розділення. Для розрахунку кількісного вмісту діючих речовин використовують єдине рівняння регресії з попереднім вираховуванням похідної віднімання, коефіцієнту різниці, коефіцієнту віднімання у поєднанні з вираховуванням похідної, постійного методу множення і середнього співвідношення спектрів [72]. Цей же підхід використовують автори для кількісного визначення тимололу малеату і брінзоламиду при сумісній присутності в очних краплях [73].

Атенолол при сумісній присутності з іншими активними фармацевтичними інгредієнтами (наприклад, аторвастатином) у таблетках визначають методом абсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій області, вимірюючи оптичну густину атенололу і аторвастатину в їх відповідних максимумах при 225,0 нм і 241,0 нм. Лінійність атенололу і аторвастатину спостерігалася в діапазоні 5–30 мкг/мл і 2–12 мкг/мл відповідно [74].

У таблетках карведілол визначають методом прямої спектрофотометрії метанольних розчинів за довжини хвилі 241 нм. Методика лінійна в концентраціях 50–150 % [75]. При зміні розчинника на суміш ацетонітрилу і води у співвідношенні 60:40 максимум поглинання спостерігається за довжини хвилі 332 нм [76].

Найбільш розповсюджений для аналізу БАБ є метод абсорбційної спектрофотометрії у видимій області спектру, який використовується після попереднього отримання забарвлених продуктів реакції або визначенні надлишкової кількості реагенту. Авторами [77, 78] запропонований швидкий та простий метод кількісного визначення атенололу в таблетках, який базується на реакції досліджуваної речовини з

хлораніловою кислотою з утворенням стабільного комплексу, забарвлення якого вимірюють за довжини хвилі 530 нм.

Наявність естерного угруповання в атенололі обумовлює утворення гідроксаматів заліза (III) червоно-фіолетового кольору, максимум адсорбції яких спостерігається за довжини хвилі 510 нм [79].

Для кількісного визначення бісопрололу у лікарських формах у вигляді таблеток автори розробили простий, швидкий і чутливий метод спектрофотометричного визначення, який заснований на реакції з переносом заряду бісопрололу, як донора електронів, на 7,7,8,8-тетраціанохінодиметан і 2,3-дихлор-5,6-диціану-1,4-бензохинон, як π -акцепторів з утворенням забарвлених комплексів, з максимумами поглинання при 842,5 нм та 587 нм відповідно. Закон Бугера-Ламберта-Бера дотримується в діапазонах концентрацій 10–60 мкг/мл і 10–80 мкг/мл бісопрололу геміфумарату з акцепторами, відповідно. Запропоновані методики були успішно застосовані для аналізу бісопрололу у фармацевтичних препаратах [80]. Для аналізу левобулолу [81] та атенололу [82], як π -донори електронів використовували акцептор 2,3-дихлор-5,6-диціану-1,4-бензохинон (DDQ). Оптична густина отриманих забарвлених комплексів визначали при 470 нм та 590 нм відповідно.

Інші автори запропонували спектрофлуориметричне визначення атенололу в таблетках і в плазмі крові, з використанням 9,10-ді-метоксіантрацен-2-натрійсульфонату. Метод простий і чутливий і ґрунтується на реакції в кислому середовищі аналітів як донорів π -електронів з флуорогеним реагентом, π -акцептором 9, 10-диметокси-2-антраценсульфонатом. Утворені іонні пари екстрагуються хлороформом і флуоресценція екстрактів вимірюється при довжині хвилі 452 нм зі збудженням при 385 нм, лінійна залежність зберігається в інтервалах 0,5–5; 1–11 і 0,6–6,4 мкг/мл [83].

Спектрофотометричний метод кількісного визначення селективних БАБ – бефунололу гідрохлориду [84] та атенололу [85] базується на утворенні забарвленого у червоний колір продукту з 4-хлор-7-нітро-2,1,3-бензоксадіазолом (NBD-Cl) в метанолі при нагріванні при 70 °C протягом 45 хв. Максимум поглинання продуктів реакції спостерігається при 523 нм.

Реакція конденсації карведілолу з *n*-диметиламінобензальдегідом супроводжується отриманням забарвленого продукту з максимумом поглинання при довжині хвилі 601 нм. Друга реакція заснована на утворенні комплексу з *n*-хлоранілом, і характеризується наявним максимумом за довжині хвилі 662 нм, лінійність спостерігається при 50,00–250,00 і 20,00–100,0 мкг/мл⁻¹ [86].

Метопрололу тартрат вступає в реакцію з солями міді (II) при рН 6,0 з утворенням комплексу у буферному розчині Britton-Robinson. Розчини комплексу мають максимуми поглинання при 675 нм і підпорядковуються закону Бугера-Ламберта-Бера в діапазоні концентрацій 8,5–70 мкг/мл. Запропонована методика була успішно застосована для визначення цього препарату в таблетках [87].

На основі взаємодії біспрололу та атенололу з пікриною кислотою (2,4,6-тринітрофенол) була розроблена спектрофотометрична методика, де за аналітичну смугу поглинання запропонований максимум за довжини хвилі 420 нм [80, 86, 88]. Пропранололу гідрохлориду в цих же умовах утворює жовте забарвлення з максимум поглинання 425 нм [89]. Для кількісного визначення пропранололу гідрохлориду в таблетках і капсулах в якості реагенту запропонований 2,4-динітрофенол. Сполука, яка забарвлена у жовтий колір, має характерний максимум поглинання за довжини хвилі 415 нм. Встановлено, що методики лінійні і комплекси пропранололу гідрохлориду з пікриною кислотою та з 2,4-динітрофенолом утворюються у співвідношенні 1:1.

За рахунок наявності ароматичного кільця, деякі БАБ легко вступають в реакцію бромовання дією бромат-бромідною сумішшю в кислому середовищі з подальшим визначенням надлишку бромиду. На цих властивостях запропоновано три простих і чутливих спектрофотометричних методик для визначення атенололу в субстанції і таблетках [90]. Автори [91] рекомендують визначати надлишок бромиду за допомогою метилового оранжевого, вимірюючи оптичну густину забарвленого розчину при довжині хвилі 520 нм та фенолового червоного при довжині хвилі 430 нм відповідно [92]. У випадку визначення надлишку окислювача взаємодією з індигокарміном, вимірювання оптичної густини здійснювали в максимумі при довжині хвилі 610 нм [93]. При аналізі пропранололу гідрохлориду за цією же методикою, надлишок бромиду визначають з використанням метилового оранжевого і максимум забарвленого продукту спостерігається при 510 нм [94].

При визначенні бетаксолулу гідрохлориду як окислювач використовують натрію перйодат. Формальдегід, який утворюється у результаті реакції, визначають дією ацетилацетону у присутності амонію ацетату. Отриманий хромоген жовтого кольору має максимум поглинання при 405 нм. Виявлено, що лінійна залежність методики спостерігається в діапазоні концентрацій 5–30 мкг/мл. У результаті розробки методики встановлені умови реакції, такі як концентрація натрію гідроксиду і натрію перйодату, час, необхідний для окислення, концентрації реагентів, і час для досягнення максимальної інтенсивності кольору. Цей метод може бути успішно використаний для аналізу бетаксолулу в субстанції і офтальмологічних розчинах [95].

Метод, розроблений Hiremath, ґрунтується [96] на окисненні атенололу надлишком калію перманганату в лужному середовищі і визначенні реагенту, який не вступив у реакцію, спектрофотометричним методом за довжини хвилі 526 нм. Для окиснення карведілолу використовували розчин йоду з визначенням забарвленого продукту при довжині хвилі 363 нм [97].

Для спектрофотометричного кількісного визначення ще одного β -адреноблокатору, а саме пропранололу гідрохлориду, була розроблена методика, що базується на поєднанні реакції окиснення водного розчину препарату хромогенним реагентом 3-ме-

тілбензотіазолін-2-он гідразоном у присутності амонію церію сульфату у кислому середовищі. Утворений продукт, який забарвлений в оранжевий колір, має максимум поглинання при 496 нм, лінійність спостерігається в діапазоні 1–10 мкг/мл. У результаті розробки методики були вивчені і оптимізовані експериментальні параметри, що впливають на інтенсивність і стабільність кольору [98].

Ще дві методики спектрофотометричного кількісного визначення пропранололу гідрохлориду, засновані на окисненні сполуки солями церію (IV) в кислому середовищі і подальшому визначенню надлишкового церію (IV) шляхом його реакції з *n*-диметиламінобензальдегідом і вимірюванням утвореного забарвлення при 460 нм (спосіб А) або шляхом його реакції з сульфаніловою кислотою з отриманням продукту рожевого кольору з максимумом при 540 нм (метод В). Зменшення інтенсивності поглинання забарвлених продуктів, у зв'язку з наявністю препарату корелює з його концентрацією в розчині зразка. Різні експериментальні змінні, що впливають на реакцію, ретельно вивчені і оптимізовані. Лінійні співвідношення з хорошими коефіцієнтами кореляції знаходяться в діапазоні концентрацій 0.4–7.0 мкг/мл⁻¹ для методу А і 10–200 мкг/мл⁻¹ для методу В відповідно [98].

При визначенні атенололу, методика характеризується додаванням надлишку Ce^{4+} і визначенням кількості непрореагувавшего окислювача реакцією з ферроїном або метиленовим оранжевим з вимірюванням оптичної густини отриманого розчину при довжинах хвиль 510 нм або 520 нм. Друга спектрофотометрична методика заснована на визначенні надлишку Ce^{4+} солями заліза (II) у присутності тіоціанату і оптична густина отриманого розчину при довжині хвилі 480 нм [99].

Більшість екстракційно-спектрофотометричних методик кількісного визначення БАБ, за рахунок наявності основного центру в молекулах, базуються на утворенні іонних асоціатів жовтого кольору з кислотно-основними барвниками – бромтимоловий синій [100–102], бромкрезоловий фіолетовий [99], бромфеноловий синій, бром-крезоловий зелений [101, 102], метиловий оранжевий [103, 104], тимоловий синій [105], з металохромним індикатором – еріохром чорний Т [103]. Екстракцію проводять хлороформом або діхлоретаном, максимуми поглинання спостерігаються в межах довжин хвиль 411–565 нм.

7. Висновки

За даними літератури в аналізі β -адреноблокаторів широко використовуються хімічні, фізико-хімічні методи, причому аналітична документація розвинених країн світу віддає перевагу інструментальним методам аналізу.

Проведений огляд літератури свідчить, що найбільш популярні хроматографічні методи, вони складають більше 58 % від усіх методик визначення, у всіх різноманітних проявах (газова, рідинна, тонкошарова, ВЕРХ). Методи досить чутливі, точні і селективні, але великі витрати на матеріали знижує їх до-

ступність. Не менш популярні оптичні методи (28 % від загальної кількості методик), а саме колориметрія, фотометрія, спектрофотометрія, флуориметрія. Як правило, вони засновані на вже раніше відомих реакціях. Методики чутливі, досить точні, дають можливість економно витратити реактиви та досліджувані речовини. Однак, як і оптичні методи в цілому недостатньо селективні. Електрохімічні методи менш популярні 14 % від загальної кількості методик. З нашої точки зору варто вивчати і розвивати дуже перспективні, чутливі, специфічні, швидкі методи аналізу.

Література

1. Беловол, А. Н. Клиническая фармакология бета-блокаторов, применяемых при хронической сердечной недостаточности [Текст] / А. Н. Беловол // Світ медицини та біології. – 2012. – № 1. – С. 7–13.
2. Радченко, О. М. Бета-адреноблокатори у лікуванні серцевої недостатності [Текст] / О. М. Радченко // Медична гідрологія та реабілітація. – 2009. – Т. 7, № 1. – С. 11–19.
3. Беликов, В. Г. Анализ лекарственных веществ фотометрическими методами. Опыт работы отечественных специалистов [Текст] / В. Г. Беликов // Рос. хим. ж. (Ж. Рос. хим. об-ва им. Д.И. Менделеева). – 2002. – Т. XLVI, № 4. – С. 52–56.
4. Державна Фармакопея України [Текст]. – Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Харків, 2001. – 978 с.
5. Державна Фармакопея України [Текст]. – Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид., 2 доп. – Х.: PIPEГ, 2008. – 620 с.
6. British Pharmacopoeia. Vol. I-II. [Text]. – 2009.
7. European Pharmacopoeia [Text]. – 2009.
8. United States Pharmacopoeia [Text]. – 2009.
9. Japanese Pharmacopoeia Sixteenth Edition [Text]. – 2011. – 2131 p.
10. Canotilho, J. The structure of betaxolol studied by infrared spectroscopy and natural bond orbital theory [Text] / J. Canotilho, R. A. E. Castro // Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy. – 2010. – Vol. 76, Issue 3-4. – P. 395–400. doi: 10.1016/j.saa.2010.03.038
11. Demme, U. Systematic evaluation of 1-chlorobutane for liquid-liquid extraction of drugs [Text] / U. Demme et. al // Proceedings of the 12th TIAFT, Seoul. – 2005. – P. 481–486.
12. Kwiecień, A. Stability of chosen beta-adrenolytic drugs of different polarity in basic environment [Text] / A. Kwiecień, J. Krzek, M. Zylewski // J AOAC Int. – 2008. – Vol. 91, Issue 2. – P. 322–331.
13. Novákné, P. M. Bromatometric determination of oxprenolol [Text] / M. P. Novákné // Acta pharmaceutica Hungarica. – 1990. – Vol. 60, Issue 4. – P. 162–164.
14. Vaikosen, E. N. Simple, Sensitive and Reproducible Acetone Perchlorate and Spectrophotometric Determination of Atenolol in Tablet Dosage Form [Text] / E. N. Vaikosen, B. U. Ebeshi, P. P. K. Joffa // J. Pharm. Sci. & Res. – 2012. – Vol. 4, Issue 10. – P. 1933–1938. – Available at: <http://www.jpsr.pharmainfo.in/Documents/Volumes/vol4issue10/jpsr%2004121001.pdf>
15. Evaluation of analytical methods in biological systems. Part C. Determination of Beta-Blockers in Biological Material. Vol. 4 [Text] / V. Marko (Ed.). – Techniques and instrumentation in analytical chemistry. – Amsterdam – London – New York, 1989. – 320 p.
16. Ganesan, M. Rapid analysis of labetalol in human plasma using liquid chromatography-tandem mass spectrometry [Text] / M. Ganesan, S. Nanjundan, K. S. Rauthan, K. Eswaran, P. Tripathi // International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research. – 2010. – Vol. 1, Issue 12. – P. 209–218. – Available at: http://www.researchgate.net/publication/228085245_RAPID_ANALYSIS_OF_LABETALOL_IN_HUMAN_PLASMA_USING_LIQUID_CHROMATOGRAPHY-TANDEM_MASS_SPECTROMETRY
17. Krzek, J. Application of Densitometry for Determination of Beta-Adrenergic-Blocking Agents in Pharmaceutical Preparations [Text] / J. Krzek, A. Kwiecień // Journal of Planar Chromatography – Modern TLC. – 2005. – Vol. 18, Issue 104. – P. 308–313. doi: 10.1556/jpc.18.2005.4.11
18. Bendapudi, P. Development of rp-hplc method for the simultaneous estimation of propranolol hydrochloride and hydrochlorothiazide in combined dosage form [Text] / P. Bendapudi, R. P. Venketeswara, A. M. S. Sudhakar babu, N. Pramo. // International Journal of Biological & Pharmaceutical Research. – 2012. – Vol. 3, Issue 7. – P. 899–903. – Available at: [http://www.ijbpr.com/cadmin/article/243_ijbpr%202012%203\(7\)899-903.pdf](http://www.ijbpr.com/cadmin/article/243_ijbpr%202012%203(7)899-903.pdf)
19. Chitlange, S. RP-HPLC method for simultaneous estimation of amlodipine and metoprolol in tablet formulation [Text] / S. Chitlange, M. Imran, D. Sakarkar // Asian Journal of Pharmaceutics. – 2008. – Vol. 2, Issue 4. – P. 232. doi: 10.4103/0973-8398.45037
20. Aqil, M. A validated RP-HPLC method for simultaneous determination of propranolol and valsartan in bulk drug and gel formulation [Text] / M. Aqil, Y. Sultana, A. Ali, S. Imam, A. Ahad // Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences. – 2013. – Vol. 5, Issue 1. – P. 61. doi: 10.4103/0975-7406.106573
21. Tulja, R. G. A validated RP HPLC method for simultaneous determination of propranolol hydrochloride and alprazolam in bulk and in pharmaceutical formulations [Text] / R. G. Tulja, S. D. Gowri, P. Kadgapathi, B. Satyanarayana // Journal of Pharmacy Research. – 2011. – Vol. 4. – P. 358–360.
22. Zhang, J. An HPLC ESI-MS method for the determination of propranolol in human plasma and its application to pharmacokinetic studies [Text] / J. Zhang, L. Ding, A. Wen, F. Wu, L. Sun, L. Yang // Asian Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2009. – Vol. 4, Issue 3. – P. 169–177.
23. Sarafraz-yazdi, A. Simultaneous determination of metoprolol and propranolol using chemometric-assisted spectrophotometry and high-performance liquid chromatography [Text] / A. Sarafraz-yazdi, M. R. Abedi, Z. Es'haghi, J. Fadaee-Kakhki // International Journal of Pharma and Bio Sciences. – 2012. – Vol. 3, Issue 3. – P. 532–542. – Available at: <http://www.ijpbs.net/vol-3/issue-3/pharma/58.pdf>
24. Zarpakar, S. S. High performance liquid chromatographic determination of amlodipine and atenolol, simultaneously from pharmaceutical preparation [Text] / S. S. Zarpakar, S. S. Kolte, S. H. Rane // Indian Drugs. – 1997. – Vol. 34, Issue 6. – P. 350–353.
25. Modamio, P. Error structure for the HPLC analysis for atenolol, metoprolol and propranolol: a useful weighting method in parameter estimation [Text] / P. Modamio, C. F. Lastra, E. L. Marino // Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. – 1998. – Vol. 17, Issue 3. – P. 507–513. doi: 10.1016/s0731-7085(97)00236-7
26. Santoro, M. I. R. M. Enantiomeric separation and quantitative determination of atenolol in tablets by chiral high-performance liquid chromatography [Text] / M. I. R. M. Santoro, H. S. Cho, E. R.M. Kedor-Hackmann // Drug Development and Industrial Pharmacy. – 2000. – Vol. 26, Issue 10. – P. 1107–1110. doi: 10.1081/ddc-100100275
27. Ceresole, R. Validated reversed-phase HPLC method for the determination of atenolol in the presence of its major degradation product [Text] / R. Ceresole, M. A. Moyano, M. T. Pizzorno, A. I. Segall // Journal of Liquid Chromatog-

- raphy and Related Technologies. – 2006. – Vol. 29, Issue 20. – P. 3009–3019. doi: 10.1080/10826070600983393
28. Bing, L. HPLC determination of atenolol and nifedipine in compound atenolol tablets [Text] / L. Bing, D. F. Hu, F. Liu // Yaowu Fenxi Zazhi. – 2004. – Vol. 24, Issue 5. – P. 485–486.
29. Singh, A. K. Development and validation of a chiral liquid chromatographic method for the determination of atenolol and metoprolol enantiomers in tablet preparations [Text] / A. K. Singh, E. R. M. Kedor-Hackmann, and M. I. R. M. Santoro // Journal of AOAC International. – 2001. – Vol. 84, Issue 6. – P. 1724–1729.
30. Bhushan, R. Reversed-phase high-performance liquid chromatographic enantioresolution of six β -blockers using dinitrophenyl-1-Pro-N-hydroxysuccinimide ester, N-succinimidyl-(S)-2-(6-methoxynaphth-2-yl) propionate and twelve variants of Sanger's reagent as chiral derivatizing reagents [Text] / R. Bhushan, S. Tanwar // Biomedical Chromatography. – 2009. – Vol. 23, Issue 12. – P. 1291–1299. doi: 10.1002/bmc.1252
31. El Deeb, S. Evaluation of a vancomycin-based LC column in enantiomeric separation of atenolol: method development, repeatability study and enantiomeric impurity determination [Text] / S. El Deeb // Chromatographia. – 2010. – Vol. 71, Issue 9–10. – P. 783–787. doi: 10.1365/s10337-010-1548-3
32. Cenicerros, C. Quantitative determination of the beta-blocker labetalol in pharmaceuticals and human urine by high-performance liquid chromatography with amperometric detection [Text] / C. Cenicerros, M. I. Maguregui, R. M. Jiménez, R. M. Alonso // Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications. – 1998. – Vol. 705, Issue 1. – P. 97–103. doi: 10.1016/s0378-4347(97)00492-1
33. Magali, D. Simultaneous determination of thirteen (beta)-blockers and one metabolite by gradient high-performance liquid chromatography with photodiode-array UV detection [Text] / M. Delamoye, C. Duverneuil, F. Paraire, P. de Mazancourt, J.-C. Alvarez // Forensic Science International. – 2004. – Vol. 141, Issue 1. – P. 23–31. doi: 10.1016/j.forsciint.2003.12.008
34. Saleem, K. Recent Developments in HPLC Analysis of β -Blockers in Biological Samples [Text] / K. Saleem, I. Ali, U. Kulsum, H. Y. Aboul-Enein // Journal of Chromatographic Science. – 2013. – Vol. 51, Issue 8. – P. 807–818. doi: 10.1093/chromsci/bmt030
35. Shahlaea, M. Simultaneous Spectrophotometric Determination of Amlodipine and Metoprolol by Principal Component Regression Multivariate Calibration and Comparison with HPLC [Text] / M. Shahlaea, F. Hassanzadehb, J. Emamic, E. Sohrabib, L. Saghaie // Journal of Reports in Pharmaceutical Sciences. – 2013. – Vol. 2, Issue 2. – P. 179–189.
36. Ali, I. Novel SPE-HPLC Method for Analyses of β -Blockers in Human Plasma Using New Generation Phenyl-Ethyl Column [Text] / I. Ali, U. Kulsum, K. Saleem, N. Nagae, V. D. Gaitonde // American Journal of Advanced Drug Delivery. – 2015. – Vol. 3, Issue 1. – P. 032–051. – Available at: <http://www.ojadd.com/index.php/AJADD/article/view/137/137>
37. Hyötyläinen, T. Liquid Chromatographic Sample Cleanup Coupled On-Line with Gas Chromatography in the Analysis of Beta-Blockers in Human Serum and Urine [Text] / T. Hyötyläinen, T. Andersson, M.-L. Riekkola // Journal of Chromatographic Science. – 1997. – Vol. 35, Issue 6. – P. 280–286. doi: 10.1093/chromsci/35.6.280
38. Angier, M. K. Gas chromatographic-mass spectrometric differentiation of atenolol, metoprolol, propranolol, and an interfering metabolite product of metoprolol [Text] / M. K. Angier, R. J. Lewis, A. K. Chaturvedi, D. V. Canfield // Journal of Analytical Toxicology. – 2005. – Vol. 29, Issue 6. – P. 517–521. doi: 10.1093/jat/29.6.517
39. Sadana, G. S. Quantitative gas liquid chromatographic determination of atenolol in bulk drug and pharmaceutical preparations [Text] / G. S. Sadana, A. B. Ghogare // Indian Drugs. – 1990. – Vol. 28, Issue 3. – P. 142–145.
40. Ghanem, R. Determination of beta-blocker drugs in pharmaceutical preparations by non-suppressed ion chromatography [Text] / R. Ghanem, M. A. Bello, M. Callejon, A. Guirafim // Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. – 1996. – Vol. 15, Issue 3. – P. 383–388. doi: 10.1016/s0731-7085(96)01864-x
41. Weich, A. Validation of UV Spectrophotometric and HPLC Methods for Quantitative Determination of Atenolol in Pharmaceutical Preparations [Text] / A. Weich, D. C. de Oliveira, J. de Melo, K. Goebel, C. M. B. Rolim // Lat. Am. J. Pharm. – 2007. – Vol. 26, Issue 5. – P. 765–70. – Available at: http://www.latamjpharm.org/trabajos/26/5/LAJOP_26_5_3_4_2HR4DR455R.pdf
42. Delamoye, M. Simultaneous determination of thirteen beta-blockers and one metabolite by gradient high-performance liquid chromatography with photodiode-array UV detection [Text] / M. Delamoye, C. Duverneuil, F. Paraire, P. de Mazancourt, J.-C. Alvarez // Forensic Science International. – 2004. – Vol. 141, Issue 1. – P. 23–31. doi: 10.1016/j.forsciint.2003.12.008
43. Tracqui, A. A specific HPLC method for determination of beta-blockers topically used in ophthalmological diseases [Text] / A. Tracqui, P. Kintz, J. Himber, A. A. Lugnier, P. Mangin // Forensic Science International. – 1988. – Vol. 38, Issue 1–2. – P. 37–41. doi: 10.1016/0379-0738(88)90007-2
44. Иванова, Т. В. Сравнительный анализ энантиомеров пропранолола в сыворотке крови с использованием твердофазной экстракции [Текст] / Т. В. Иванова, Е. В. Швачко, Д. О. Румянцева, В. Г. Белоліпецкая и др. // Журн. физ. химии. – 1994. – Т. 68, № 10. – С. 1806–1808.
45. Павликов, С. А. Использование твердофазной экстракции для определения пропранолола и его метаболитов методом ВЭЖХ [Текст] / С. А. Павликов, В. Г. Белоліпецкая, В. К. Пиотровский // Химико-фармацевтический журнал. – 1990. – Т. 24, № 2. – С. 174–176.
46. Posluszny, J. V. Optimization of multidimensional high-performance liquid chromatography for the determination of drugs in plasma by direct injection, micellar cleanup and photodiode array detection [Text] / J. V. Posluszny, R. Wenberger, E. Woolf // Journal of Chromatography A. – 1990. – Vol. 507. – P. 267–276. doi: 10.1016/s0021-9673(01)84204-7
47. Yamashita, K. Sensitive high-performance liquid chromatographic determination of propranolol in human plasma with ultraviolet detection using column switching combined with ion-pair chromatography [Text] / K. Yamashita, M. Motohashi, T. Yashiki // Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications. – 1990. – Vol. 527. – P. 196–200. doi: 10.1016/s0378-4347(00)82100-3
48. Szumito, H. Oznaczenie niektórych leków β -adrenolitycznych metoda wysokosprawnej chromatografii cieczowej [Text] / H. Szumito, M. Przyborowska // Farmapol. – 1989. – Vol. 45, Issue 5. – P. 304–307.
49. Гнеушев, Е. Т. Связь пропранолола с белками плазмы и эритроцитами [Текст] / Е. Т. Гнеушев, Т. Ш. Мамедов, И. А. Гнеушева и др. // Фармакология и токсикология. – 1991. – Т. 54, № 1. – С. 55–57.
50. Vazquez, P. P. Determination of five beta-blockers in wastewaters by coupled-column liquid chromatography and fluorescence detection [Text] / P. P. Vazquez, M. M. Galera, A. S. Guirado, M. M. P. Vazquez // Analytica Chimica Acta. – 2010. – Vol. 666, Issue 1–2. – P. 38–44. doi: 10.1016/j.aca.2010.03.049
51. Рейхарт, Д. В. Анализ лекарственных средств при фармакокинетических исследованиях [Текст] / Д. В. Рейхарт, В. В. Чистяков // Казанский медицинский журнал. – 2010. – Т. 91, № 4. – С. 532–536.

52. Жданов, Ю. А. Количественный анализ пропранолола в плазме крови методом ГЖХ [Текст] / Ю. А. Жданов, Е. И. Колесников, А. П. Арзамасцев и др. // Хим.-фармац. журн. – 1983. – Т. XVII, № 10. – С. 1269–1271.
53. Yamaguchi, T. Spectrophotometric determination of propranolol hydrochloride and its related drugs based on color development with the Bromopyrogallol Red-molybdenum (VI) complex [Text] / T. Yamaguchi, H. Murase, I. Mori, Y. Fujita // *Bunseki Kagaku*. – 2001. – Vol. 50, No. 8. – P. 563–566. doi: 10.2116/bunsekikagaku.50.563
54. Pyramides, G. The combined use of DSC and TGA for the thermal analysis of atenolol tablets [Text] / G. Pyramides, J. W. Robinson, S. W. Zito // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. – 1995. – Vol. 13, Issue 2. – P. 103–110. doi: 10.1016/0731-7085(94)00112-f
55. Coragem Briguenti, A. C. Quantitative analysis of beta-blockers in pharmaceutical preparations by capillary electrophoresis [Text] / A. C. Coragem Briguenti, P. S. Bonato // *Drug Development and Industrial Pharmacy*. – 2005. – Vol. 31, Issue 2. – P. 209–214. doi: 10.1081/ddc-200047809
56. Al Azzam, K. A. Simultaneous determination of atenolol and chlorthalidone in pharmaceutical preparations by capillary-zone electrophoresis [Text] / K. Al Azzam, A. A. Elbashir, M. A. Elbashir, B. Saad, S. Abdul Hamid // *Analytical Letters*. – 2009. – Vol. 42, Issue 10. – P. 1458–1470. doi: 10.1080/00032710902961065
57. Shafaati, A. Development and validation of a capillary zone electrophoretic method for the determination of atenolol in presence of its related substances in bulk and tablet dosage form [Text] / A. Shafaati, B. J. Clark // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. – 1996. – Vol. 14, Issue 11. – P. 1547–1554. doi: 10.1016/0731-7085(96)01772-4
58. Каргамышев, С. В. Электроды, селективные к катионной форме пропранолола, и их использование в фармацевтическом анализе [Текст] / С. В. Каргамышев, С. С. Рясенский, И. П. Горелов // Хим.-фармац. журн. – 2002. – № 5. – С. 50–51.
59. El-Ries, M. A. Polarographic determination of propranolol in pharmaceutical formulation [Text] / M. A. El-Ries, M. M. Abou-Sekkina, A. A. Wassel // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. – 2002. – Vol. 30, Issue 3. – P. 837–842. doi: 10.1016/S0731-7085(02)00087-0
60. Ghoneim, M. M. Electrochemical reduction and stripping voltammetric determination of the anti-glaucoma drug levobunolol HCl in formulation and human serum at the mercury electrode [Text] / M. M. Ghoneim, M. K. Abdel-Azzem, H. S. El-Desoky, A. M. Ghoneim, A. E. Khattab // *Journal of the Brazilian Chemical Society*. – 2014. – Vol. 25, Issue 8. – P. 1407–1418. doi: 10.5935/0103-5053.20140123
61. Al-Ghamdi, A. F. Development of square-wave adsorptive stripping voltammetric method for determination of acebutolol in pharmaceutical formulations and biological fluids [Text] / A. F. Al-Ghamdi, M. M. Hefnawy, A. A. Al-Majed, F. F. Belal // *Chemistry Central Journal*. – 2012. – Vol. 6, Issue 1. – P. 15. doi: 10.1186/1752-153x-6-15
62. Bozal, B. Fully validated simultaneous determination of bisoprolol fumarate and hydrochlorothiazide in their dosage forms using different voltammetric, chromatographic, and spectrophotometric analytical methods / B. Bozal, M. Gumustas, B. D. Topal, B. Uslu, S. A. Ozkan // *Journal of AOAC International*. – 2013. – Vol. 96, Issue 1. – P. 42–51. doi: 10.5740/jaoacint.11-364
63. Goyal, R. Voltammetric determination of atenolol at C60-modified glassy carbon electrodes [Text] / R. Goyal, S. Singh // *Talanta*. – 2006. – Vol. 69, Issue 4. – P. 932–937. doi: 10.1016/j.talanta.2005.11.041
64. Aminoalkoxy or carboxyalkoxy derivatives of propranolol for immuno-assay applications: Пат. 4795715 США, МКИ4 G 01 N 33/53 / Eller T. D., Knapp D. R.; Drug Science Foundation. – № 901772, Заявл. 03.10.86; Опубл. 03.01.89; НКИ 436/542.
65. Полюдек-Фабини, Р. Органический анализ [Текст] / Р. Полюдек-Фабини, Т. Бейрих. – Л.: Химия, 1981. – 622 с.
66. Dhiraj, K. Hydrodynamically balanced systems as sustained release dosage forms for propranolol hydrochloride / K. Dhiraj, A. Alka, R. K. Khar // *Pharmazie*. – 1990. – Vol. 45, Issue 5. – P. 256–258.
67. Segi, N. Interaction of calcium-induced alginate gel beads with propranolol [Text] / N. Segi, T. Yotsuyanagi, K. Ikeda // *CHEMICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN*. – 1989. – Vol 37, Issue 11. – P. 3092–3095. doi: 10.1248/cpb.37.3092
68. Patil, S. M. Development of validated uv spectrophotometric method for estimation of betaxolol hydrochloride in bulk and pharmaceutical dosage form [Text] / S. M. Patil, V. S. Panchal, R. N. Chilkawar // *International Journal of Pharmaceutical Research and Bio-science*. – 2013. – Vol. 2, Issue 5. – P. 404–413.
69. Mohammedi, H. Physico-chemical characterization, uv spectrophotometric method development and validation studies of timolol maleate [Text] / H. Mohammedi, S. Shyale, S. M. S. Kumar // *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*. – 2011. – Vol. 6, Issue 2. – P. 163–166. – Available at: <http://globalresearchonline.net/journalcontents/volume6issue2/Article-030.pdf>
70. Abdelwahab, N. S. Spectrophotometric methods for simultaneous determination of Carvedilol and Hydrochlorothiazide in combined dosage form [Text] / N. S. Abdelwahab // *Arabian Journal of Chemistry*. – 2011. doi: 10.1016/j.arabjc.2011.05.002
71. Elzanfaly, E. S. A smart simple spectrophotometric method for simultaneous determination of binary mixtures [Text] / E. S. Elzanfaly, A. S. Saadn, A. E. B. Abd Elaleem // *Journal of Pharmaceutical Analysis*. – 2012. – Vol. 2, Issue 5. – P. 382–385. doi: 10.1016/j.jpha.2012.04.004
72. Lotfy, H. M. Novel spectrophotometric methods for simultaneous determination of timolol and dorzolamide in their binary mixture [Text] / H. M. Lotfy, M. A. Hegazy, M. R. Rezk, Y. R. Omran // *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. – 2014. – Vol. 126. – P. 197–207. doi: 10.1016/j.saa.2014.02.005
73. Shah, P. A. Simultaneous determination of brinzolamide and timolol maleate using three different spectrophotometric methods [Text] / P. A. Shah, A. S. Kadikar, R. M. Katira et. al // *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. – 2014. – Vol. 3, Issue 2. – P. 1955–1967.
74. Dey, S. Spectrophotometric method for simultaneous determination of atenolol and atorvastatin in tablet dosage forms [Text] / S. Dey, S. Sarkar, J. Malakar et. al // *Int J Pharm Biomed Res*. – 2012. – Vol. 3, Issue 1. – P. 40–43. – Available at: <http://www.pharmscidirect.com/Docs/IJPBR-2012-01-91.pdf>
75. Theivarasu, C. UV Spectrophotometric determination of carvedilol in pharmaceutical formulations [Text] / C. Theivarasu, S. Ghosh, T. Indumathi // *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. – 2010. – Vol. 3, Issue 4. – P. 64–68. – Available at: <http://www.ajpcr.com/Vol3Issue4/122.pdf>
76. Desai, D. C. Simple spectrophotometric estimation of carvedilol phosphate in bulk and tablet dosage forms [Text] / D. C. Desai, V. V. Karkhanis // *International Research Journal of Pharmacy*. – 2012. – Vol. 3, Issue 2. – P. 114–116. – Available at: http://www.irjponline.com/admin/php/uploads/851_pdf.pdf
77. Yu, L. L. Spectrophotometry determination of atenolol in tablets based on charge transfer complex of atenolol with chloranilic acid [Text] / L. L. Yu, J. C. Liu, H. K. Li // *Yaowu Fenxi Zazhi*. – 2010. – Vol. 30, Issue 3. – P. 538–540.

78. Agarwal, S. P. Spectrophotometric determination of atenolol and timolol dosage forms via charge-transfer complexation [Text] / S. P. Agarwal, V. Singhal, A. Prakash // *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences* – 1998. – Vol. 60, Issue 1. – P. 53–55.
79. Agrawal, Y. K. Spectrophotometry Determination of Atenolol via Hydroxamic acid Formation [Text] / Y. K. Agrawal, K. Raman, S. Rajput, S. K. Menon // *Analytical Letters*. – 1992. – Vol. 25, Issue 8. – P. 1503–1510. doi: 10.1080/00032719208017132
80. Ulu, S. T. Spectrophotometric determination of bisoprolol in pharmaceutical preparations by charge transfer reactions [Text] / S. T. Ulu, E. Kel // *Optics and Spectroscopy*. – 2012. – Vol. 112, Issue 6. – P. 864–867. doi: 10.1134/S0030400X12060197
81. Lakshmi, A. V. Spectrophotometric Method For Estimation Of Levobunolol In Bulk And Tablet Dosage Form [Text] / A. V. Lakshmi // *International Journal of ChemTech Research*. – 2013. – Vol. 5, Issue 4. – P. 1777–1781. – Available at: [http://www.sphinxnsai.com/2013/VOL5_NO4_APRIL/PDFS_VOL5_NO4/CT=50\(1777-1781\)AJ13.pdf](http://www.sphinxnsai.com/2013/VOL5_NO4_APRIL/PDFS_VOL5_NO4/CT=50(1777-1781)AJ13.pdf)
82. Prashanth, K. N. Simple, Sensitive And Selective Spectrophotometric Methods For The Determination Of Atenolol In Pharmaceuticals Through Charge Transfer Complex Formation Reaction [Text] / K. N. Prashanth, K. Basavaiah // *Acta Poloniae Pharmaceutica and Drug Research*. – 2012. – Vol. 69, Issue 2. – P. 213–223. – Available at: http://www.ptfarm.pl/pub/File/Acta_Poloniae/2012/2/213.pdf
83. Coragem Briguenti, A. C. Quantitative analysis of β -blockers in pharmaceutical preparations by capillary electrophoresis [Text] / A. C. Coragem Briguenti, P. S. Bonato // *Drug Development and Industrial Pharmacy*. – 2005. – Vol. 31, Issue 2. – P. 209–214. doi: 10.1081/ddc-200047809
84. Shehata, M. A. Utilization of 4-chloro-7-nitro-2,1,3-benzoxadiazole (NBD-Cl) for kinetic spectrophotometric assay of befunolol hydrochloride in its pharmaceutical formulation [Text] / M. A. Shehata, G. M. El-Sayed, L. E. Abdel-Fattah // *J AOAC Int*. – 2006. – Vol. 89, Issue 3. – P. 646–650.
85. Al-Ghannam, S. M. Kinetic spectrophotometric determination of atenolol in dosage forms [Text] / S. M. Al-Ghannam, F. Belal // *J AOAC Int*. – 2002. – Vol. 85, Issue 4. – P. 817–823.
86. Shetty, D. N. Simple Methods for the Spectrophotometric Determination of Carvedilol [Text] / D. N. Shetty, B. Narayana // *ISRN Spectroscopy*. – 2012. – Vol. 2012. – P. 1–6. doi: 10.5402/2012/373215
87. Cesme, M. Spectrophotometric Determination of Metoprolol Tartrate in Pharmaceutical Dosage Forms on Complex Formation with Cu(II) [Text] / M. Cesme, D. Tarinc, A. Golcu // *Pharmaceuticals*. – 2011. – Vol. 4, Issue 12. – P. 964–975. doi: 10.3390/ph4070964
88. Panainte, A. D. Validation of a spectrophotometric assay method for bisoprolol using picric acid [Text] / A. D. Panainte, N. Bibire, G. Apostu, M. M. Vieriu // *Revista medico-chirurgicală a Societății de Medici și Naturaliști din Iași*. – 2013. – Vol. 117, Issue 2. – P. 520–524.
89. Prashanth, K. N. Sensitive Spectrophotometric Determination of Atenolol in Pharmaceutical Formulations Using Bromate-Bromide Mixture as an Eco-Friendly Brominating Agent [Text] / K. N. Prashanth, K. Basavaiah // *Journal of Analytical Methods in Chemistry*. – 2012. – Vol. 2012. – P. 1–12. doi: 10.1155/2012/810156
90. Basavaiah, K. Titrimetric, spectrophotometric and kinetic methods for the assay of atenolol using bromate-bromide and methyl orange [Text] / K. Basavaiah, U. Chandrashekar, P. Nagegowda // *Journal of the Serbian Chemical Society*. – 2006. – Vol. 71, Issue 5. – P. 553–563. doi: 10.2298/jsc0605553b
91. Basavaiah, K. Development and validation of neutralization reaction based on analytical methods for the assay of atenolol in pharmaceuticals [Text] / K. Basavaiah, U. Chandrashekar, B. C. Somashekar, V. Ramakrishna // *Proceedings of the National Academy of Sciences of India A*. – 2005. – Vol. 75, Issue 4. – P. 233–238.
92. Basavaiah, K. Sensitive determination of atenolol in tablets using chloramine-T and two dyes [Text] / K. Basavaiah, U. Chandrashekar, P. Nagegowda // *Indian Journal of Chemical Technology*. – 2004. – Vol. 11, Issue 6. – P. 769–776. – Available at: [http://nopr.niscair.res.in/bitstream/123456789/9548/1/IJCT%2011\(6\)%20769-776.pdf](http://nopr.niscair.res.in/bitstream/123456789/9548/1/IJCT%2011(6)%20769-776.pdf)
93. Basavaiah, K. Quantitative determination of propranolol with bromate and methyl orange [Text] / K. Basavaiah, U. Chandrashekar, H. Prameela, P. Nagegowda // *Acta Ciencia Indica, Chemistry*. – 2003. – Vol. 29. – P. 25–30.
94. Suhagia, B. N. Spectrophotometric estimation of Betaxolol Hydrochloride in bulk powder and its dosage forms [Text] / B. N. Suhagia, S. A. Shah, I. S. Rathod, H. M. Patel, H. Dave // *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2006. – Vol. 68, Issue 2. – P. 267–269. doi: 10.4103/0250-474x.25735
95. Hiremath, G. C. Kinetic methods of determination of atenolol in pure compound and in pharmaceutical formulations [Text] / G. C. Hiremath, R. M. Mulla, S. T. Nandibewoor // *Chemia Analytica*. – 2005. – Vol. 50, Issue 2. – P. 449–455.
96. Cardoso, S. G. Spectrophotometric determination of carvedilol in pharmaceutical formulations through charge-transfer and ion-pair complexation reactions [Text] / S. G. Cardoso, C. V. Ieggli, S. C. Pomblum // *Pharmazie*. – 2007. – Vol. 62, Issue 1. – P. 34–7.
97. El-Emam, A. A. Spectrophotometric determination of propranolol in formulations via oxidative coupling with 3-methylbenzothiazoline-2-one hydrazone [Text] / A. A. El-Emam, F. F. Belal, M. A. Moustafa, S. M. El-Ashry, D. T. El-Sherbiny, S. H. Hansen // *Farmac*. – 2003. – Vol. 58, Issue 11. – P. 1179–1186. doi: 10.1016/S0014-827X(03)00199-X
98. Prashanth, K. N. Quantitative Spectrophotometric Determination of Propranolol Hydrochloride in Pharmaceuticals Using Cerium(IV) Sulphate as Oxidimetric Reagent [Text] / K. N. Prashanth, K. Basavaiah // *Proceedings of the National Academy of Sciences, India Section A: Physical Sciences*. – 2014. – Vol. 84, Issue 1. – P. 27–35. doi: 10.1007/s40010-013-0106-4
99. Madhusudana R. T. Differential pulse adsorptive stripping voltammetric determination of nifedipine and nimodipine in pharmaceutical formulations, urine, and serum samples by using a clay-modified carbon-paste electrode [Text] / T. M. Reddy, S. J. Reddy // *Analytical Letters*. – 2004. – Vol. 37, Issue 10. – P. 2079–2098. doi: 10.1081/al-200026681
100. Al-Ghannam, S. M. A simple spectrophotometric method for the determination of beta-blockers in dosage forms [Text] / S. M. Al-Ghannam // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. – 2006. – Vol. 40, Issue 1. – P. 151–156. doi:10.1016/j.jpba.2001.12.001
101. Ghoneim, M. M. Simple and sensitive spectrophotometric methods for the determination of acebutolol hydrochloride in bulk sample and pharmaceutical preparations [Text] / M. M. Ghoneim, M. K. Abdel-Azzem, H. S. El-Desoky, A. M. Ghoneim, A. E. Khattab // *J. Braz. Chem. Soc.* – 2014. – Vol. 25, Issue 8. – P. 1407–1418.
102. Cardoso, S. G. Spectrophotometric determination of carvedilol in pharmaceutical formulations through charge-transfer and ion-pair complexation reactions [Text] / S. G. Cardoso, C. V. Ieggli, S. C. Pomblum // *Pharmazie*. – 2007. – Vol. 62, Issue 1. – P. 34–37.
103. Gudruman, A. D. Spectrophotometric determination of bisoprolol using methyl orange as reagent [Text] / A. D. Gudruman, A. Murărașu, V. Dorneanu // *FARMACIA*. –

2012. – Vol. 60, Issue 5. – P. 634–641. – Available at: <http://www.revistafarmacia.ro/201205/art5.gudruman.pdf>

104. Patel, N. D. Extractive spectrophotometric method for simultaneous determination of losartan potassium and atenolol in bulk and in pharmaceutical dosage form [Text] / N. D. Patel, A. D. Captain // *International Journal of Pharm Tech Research CODEN (USA)*. – 2013. – Vol. 5, Issue 2. – P. 629–640.

105. Жук, Ю. М. Спектрофотометричне визначення біспрололу за реакцією з тимоловим синім [Текст] / Ю. М. Жук, С. О. Васюк, І. М. Кейтлін // *Запорозький медичинський журнал*. – 2012. – № 3 (72). – С. 62–64.

References

1. Belovol, A. N. (2012). *Klinicheskaia farmakologija beta-blokatorov, primenjaemyh pri hronicheskoj serdechnoj nedostatochnosti. Svit medicini ta biologii*, 1, 7–13.

2. Radchenko, O. M. (2009). Beta-adrenoblokatori u likuvanni sercevoi nedostatnosti. *Medichna gidrologija ta reabilitacija*, 7 (1), 11–19.

3. Belikov, V. G. (2002). Analiz lekarstvennyh veshhestv fotometricheskimi metodami. Opyt raboty otechestvennyh specialistov. *Ros. him. zh. (Zh. Ros. him. ob-va im. D. I. Mendeleeva)*, XLVI (4), 52–56.

4. Derzhavna Farmakopeja Ukrainy (2001). *Derzhavne pidpriemstvo "Naukovo-ekspertnij farmakopejij centr"*. Kharkiv, 978.

5. Derzhavna Farmakopeja Ukrainy (2008). *Derzh. p-vo «Naukovo-ekspertnij farmakopejij centr»*. Kharkiv: RIREG, 620.

6. *British Pharmacopoeia. Vol. I-II (2009)*.

7. *European Pharmacopoeia (2009)*.

8. *United States Pharmacopoeia (2009)*.

9. *Japanese Pharmacopoeia Sixteenth Edition (2011)*. 2131.

10. Canotilho, J., Castro, R. A. E. (2010). The structure of betaxolol studied by infrared spectroscopy and natural bond orbital theory. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 76 (3-4), 395–400. doi: 10.1016/j.saa.2010.03.038

11. Demme, U. et. al (2005). Systematic evaluation of 1-chlorobutane for liquid–liquid extraction of drugs. *Proceedings of the 12th TIAFT, Seoul*, 481–486.

12. Kwiecień, A., Krzek, J., Zylewski, M. (2008). Stability of chosen beta-adrenolytic drugs of different polarity in basic environment. *J AOAC Int.*, 91 (2), 322–331.

13. Novákné, P. M. (1990). Bromatometric determination of oxprenolol. *Acta pharmaceutica Hungarica*, 60 (4), 162–164.

14. Vaikosen, E. N., Ebeshi, B. U., Joffa, P. P. K. (2012). Simple, Sensitive and Reproducible Acetone Perchlorate and Spectrophotometric Determination of Atenolol in Tablet Dosage Form. *J. Pharm. Sci. & Res.*, 4 (10), 1933–1938. Available at: <http://www.jpsr.pharmainfo.in/Documents/Volumes/vol4issue10/jpsr%2004121001.pdf>

15. Marko, V. (Ed.) (1989). *Evaluation of analytical methods in biological systems. Part C. Determination of Beta-Blockers in Biological Material. Vol. 4. Techniques and instrumentation in analytical chemistry*. Amsterdam – London – New York, 320.

16. Ganesan, M., Nanjundan, S., Rauthan, K. S., Eswaran, K., Tripathi, P. (2010). Rapid analysis of labetalol in human plasma using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 1 (12), 209–218. Available at: http://www.researchgate.net/publication/228085245_RAPID_ANALYSIS_OF_LABETALOL_IN_HUMAN_PLASMA_USING_LIQUID_CHROMATOGRAPHY-TANDEM_MASS_SPECTROMETRY

17. Krzek, J., Kwiecień, A. (2005). Application of densitometry for determination of beta-adrenergic-blocking agents

in pharmaceutical preparations. *Journal of Planar Chromatography – Modern TLC*, 18 (104), 308–313. doi: 10.1556/jpc.18.2005.4.11

18. Bendapudi, P., Venketeswara, R. P., Sudhakar babu, A. M. S., Pramo, N. (2012). Development of rp-hplc method for the simultaneous estimation of propranolol hydrochloride and hydrochlorothiazide in combined dosage form. *International Journal of Biological & Pharmaceutical Research*, 3 (7), 899–903. Available at: [http://www.ijbpr.com/cadmin/article/243_ijbpr%202012%203\(7\)899-903.pdf](http://www.ijbpr.com/cadmin/article/243_ijbpr%202012%203(7)899-903.pdf)

19. Chitlange, S., Imran, M., Sakarkar, D. (2008). RP-HPLC method for simultaneous estimation of amlodipine and metoprolol in tablet formulation. *Asian Journal of Pharmaceutics*, 2 (4), 232. doi: 10.4103/0973-8398.45037

20. Aqil, M., Sultana, Y., Ali, A., Imam, S., Ahad, A. (2013). A validated RP-HPLC method for simultaneous determination of propranolol and valsartan in bulk drug and gel formulation. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, 5 (1), 61. doi: 10.4103/0975-7406.106573

21. Tulja, R. G., Gowri, S. D., Kadgpathi, P., Satyanarayana, B. (2011). A validated RP HPLC method for simultaneous determination of propranolol hydrochloride and alprazolam in bulk and in pharmaceutical formulations. *Journal of Pharmacy Research*, 4, 358–360.

22. Zhang, J., Ding, L., Wen, A., Wu, F., Sun, L., Yang, L. (2009). An HPLC ESI-MS method for the determination of propranolol in human plasma and its application to pharmacokinetic studies. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 4 (3), 169–177.

23. Sarafraz-yazdi, A., Abedi, M. R., Es'haghi, Z., Fadaee-Kakhki, J. (2012). Simultaneous determination of metoprolol and propranolol using chemometric-assisted spectrophotometry and high-performance liquid chromatography. *International Journal of Pharma and Bio Sciences*, 3 (3), 532–542. Available at: <http://www.ijpbs.net/vol-3/issue-3/pharma/58.pdf>

24. Zarakar, S. S., Kolte, S. S., Rane, S. H. (1997). High performance liquid chromatographic determination of amlodipine and atenolol, simultaneously from pharmaceutical preparation. *Indian Drugs*, 34 (6), 350–353.

25. Modamio, P., Lastra, C., Mariño, E. (1998). Error structure for the HPLC analysis for atenolol, metoprolol and propranolol: a useful weighting method in parameter estimation. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 17 (3), 507–513. doi: 10.1016/S0731-7085(97)00236-7

26. Santoro, M. I. R. M., Cho, H. S., Kedor-Hackmann, E. R. M. (2000). Enantiomeric Separation and Quantitative Determination of Atenolol in Tablets by Chiral High-Performance Liquid Chromatography. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 26 (10), 1107–1110. doi: 10.1081/ddc-100100275

27. Ceresole, R., Moyano, M. A., Pizzorno, M. T., Segall, A. I. (2006). Validated Reversed-Phase HPLC Method for the Determination of Atenolol in the Presence of Its Major Degradation Product. *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*, 29 (20), 3009–3019. doi: 10.1080/10826070600983393

28. Bing, L., Hu, D. F., Liu, F. (2004). HPLC determination of atenolol and nifedipine in compound atenolol tablets. *Yaowu Fenxi Zazhi*, 24 (5), 485–486.

29. Singh, A. K., Kedor-Hackmann, E. R. M., Santoro, M. I. R. M. (2001). Development and validation of a chiral liquid chromatographic method for the determination of atenolol and metoprolol enantiomers in tablet preparations. *Journal of AOAC International*, 84 (6), 1724–1729.

30. Bhushan, R., Tanwar, S. (2009). Reversed-phase high-performance liquid chromatographic enantioresolution of six β -blockers using dinitrophenyl-L-Pro-N-hydroxysuccinimide ester, N-succinimidyl-(S)-2-(6-methoxynaphth-2-yl) propionate and twelve variants of Sanger's reagent as chiral derivatizing

- reagents. *Biomedical Chromatography*, 23 (12), 1291–1299. doi: 10.1002/bmc.1252
31. El Deeb, S. (2010). Evaluation of a Vancomycin-Based LC Column in Enantiomeric Separation of Atenolol: Method Development, Repeatability Study and Enantiomeric Impurity Determination. *Chromatographia*, 71 (9-10), 783–787. doi: 10.1365/s10337-010-1548-3
32. Ceniceros, C., Maguregui, M., Jiménez, R., Alonso, R. (1998). Quantitative determination of the β -blocker labetalol in pharmaceuticals and human urine by high-performance liquid chromatography with amperometric detection. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*, 705 (1), 97–103. doi: 10.1016/s0378-4347(97)00492-1
33. Delamoye, M., Duverneuil, C., Paraire, F., Mazancourt, P. de, Alvarez, J.-C. (2004). Simultaneous determination of thirteen β -blockers and one metabolite by gradient high-performance liquid chromatography with photodiode-array UV detection. *Forensic Science International*, 141 (1), 23–31. doi: 10.1016/j.forsciint.2003.12.008
34. Saleem, K., Ali, I., Kulsum, U., Aboul-Enein, H. Y. (2013). Recent Developments in HPLC Analysis of β -Blockers in Biological Samples. *Journal of Chromatographic Science*, 51 (8), 807–818. doi: 10.1093/chromsci/bmt030
35. Shahlaeia, M., Hassanzadehb, F., Emamic, J., Sohrabib, E., Saghaie, L. (2013). Simultaneous Spectrophotometric Determination of Amlodipine and Metoprolol by Principal Component Regression Multivariate Calibration and Comparison with HPLC. *Journal of Reports in Pharmaceutical Sciences*, 2 (2), 179–189.
36. Ali, I., Kulsum, U., Saleem, K., Nagae, N., Gaitonde, V. D. (2015). Novel SPE-HPLC Method for Analyses of β -Blockers in Human Plasma Using New Generation Phenyl-Ethyl Column. *American Journal of Advanced Drug Delivery*, 3 (1), 032–051. Available at: <http://www.ajadd.com/index.php/AJADD/article/view/137/137>
37. Hyotylainen, T., Andersson, T., Riekkola, M.-L. (1997). Liquid Chromatographic Sample Cleanup Coupled On-Line with Gas Chromatography in the Analysis of Beta-Blockers in Human Serum and Urine. *Journal of Chromatographic Science*, 35 (6), 280–286. doi: 10.1093/chromsci/35.6.280
38. Angier, M. K., Lewis, R. J., Chaturvedi, A. K., Canfield, D. V. (2005). Gas Chromatographic-Mass Spectrometric Differentiation of Atenolol, Metoprolol, Propranolol, and an Interfering Metabolite Product of Metoprolol. *Journal of Analytical Toxicology*, 29 (6), 517–521. doi: 10.1093/jat/29.6.517
39. Sadana, G. S., Ghogare, A. B. (1990). Quantitative gas liquid chromatographic determination of atenolol in bulk drug and pharmaceutical preparations. *Indian Drugs*, 28 (3), 142–145.
40. Ghanem, R., Bello, M. A., Callejón, M., Guirátum, A. (1996). Determination of beta-blocker drugs in pharmaceutical preparations by non-suppressed ion chromatography. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 15 (3), 383–388. doi: 10.1016/s0731-7085(96)01864-x
41. Weich, A., de Oliveira, D. C., de Melo, J., Goebel, K., Rolim, C. M. B. (2007). Validation of UV Spectrophotometric and HPLC Methods for Quantitative Determination of Atenolol in Pharmaceutical Preparations. *Lat. Am. J. Pharm.*, 26 (5), 765–770. Available at: http://www.latamjpharm.org/trabajos/26/5/LAJOP_26_5_3_4_2HR4DR455R.pdf
42. Delamoye, M., Duverneuil, C., Paraire, F., Mazancourt, P. de, Alvarez, J.-C. (2004). Simultaneous determination of thirteen β -blockers and one metabolite by gradient high-performance liquid chromatography with photodiode-array UV detection. *Forensic Science International*, 141 (1), 23–31. doi: 10.1016/j.forsciint.2003.12.008
43. Tracqui, A., Kintz, P., Himber, J., Lugnier, A. A. J., Mangin, P. (1988). A specific HPLC method for determination of β -blockers topically used in ophthalmological diseases. *Forensic Science International*, 38 (1-2), 37–41. doi: 10.1016/0379-0738(88)90007-2
44. Ivanova, T. V., Shvachko, E. B., Rumjanceva, D. O., Belolipeckaja, V. G. et al (1994). Sravnitel'nyj analiz jenantio-merov propranolola v syvorotke krovi s ispol'zovaniem tver-dofaznoj jekstrakcii. *Zhurn. fiz. Himii*, 68 (10), 1806–1808.
45. Pavlikov, S. A., Belolipeckaja, V. G., Piotrovskij, V. K. (1990). Ispol'zovanie tverdogfaznoj jekstrakcii dlja opredelenija propranolola i ego metabolitov metodom VJeZhH. *Himiko-farmaceuticheskij zhurnal*, 24 (2), 174–176.
46. Posluszny, J. V., Wenberger, R., Woolf, E. (1990). Optimization of multidimensional high-performance liquid chromatography for the determination of drugs in plasma by direct injection, micellar cleanup and photodiode array detection. *Journal of Chromatography A*, 507, 267–276. doi: 10.1016/s0021-9673(01)84204-7
47. Yamashita, K., Motohashi, M., Yashiki, T. (1990). Sensitive high-performance liquid chromatographic determination of propranolol in human plasma with ultraviolet detection using column switching combined with ion-pair chromatography. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*, 527, 196–200. doi: 10.1016/s0378-4347(00)82100-3
48. Szumito, H., Przyborowska, M. (1989). Oznaczenie niektorych lekow β -adrenolitycznych metoda wysokosprawnej chromatografii cieczowej. *Farmopol.*, 45 (5), 304–307.
49. Gneushev, E. T., Mamedov, T. Sh., Gneusheva, I. A. et al (1991). Svjaz' propranolola s belkami plazmy i jero-trocitami. *Farmakologija i toksikologija*, 54 (1), 55–57.
50. Vázquez, P. P., Galera, M. M., Guirado, A. S., Vázquez, M. M. P. (2010). Determination of five beta-blockers in wastewaters by coupled-column liquid chromatography and fluorescence detection. *Analytica Chimica Acta*, 666 (1-2), 38–44. doi: 10.1016/j.aca.2010.03.049
51. Rejhart, D. V., Chistjakov, V. V. (2010). Analiz lekarstvennyh sredstv pri farmakokineticheskikh isledovanijah. *Kazanskij medicinskij zhurnal*, 91 (4), 532–536.
52. Zhdanov, Ju. A., Kolesnikov, E. I., Arzamascev, A. P. et al (1983). Kolichestvennyj analiz propranolola v plazme krovi metodom GZhH. *Him.-farmac. zhurn.*, XVII (10), 1269–1271.
53. Yamaguchi, T., Murase, H., Mori, I., Fujita, Y. (2001). Spectrophotometric determination of propranolol hydrochloride and its related drugs based on color development with the Bromopyrogallol Red-molybdenum (VI) complex. *Bunseki Kagaku*, 50 (8), 563–566. doi: 10.2116/bunsekikagaku.50.563
54. Pyramides, G., Robinson, J. W., William Zito, S. (1995). The combined use of DSC and TGA for the thermal analysis of atenolol tablets. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 13 (2), 103–110. doi: 10.1016/0731-7085(94)00112-f
55. Coragem Briguenti, A. C., Bonato, P. S. (2005). Quantitative Analysis of β -Blockers in Pharmaceutical Preparations by Capillary Electrophoresis. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 31 (2), 209–214. doi: 10.1081/ddc-200047809
56. Al Azzam, K., Elbashir, A. A., Elbashir, M. A., Saad, B., Abdul Hamid, S. (2009). Simultaneous Determination of Atenolol and Chlorthalidone in Pharmaceutical Preparations by Capillary-Zone Electrophoresis. *Analytical Letters*, 42 (10), 1458–1470. doi: 10.1080/00032710902961065
57. Shafaati, A., Clark, B. J. (1996). Development and validation of a capillary zone electrophoretic method for the determination of atenolol in presence of its related substances in bulk and tablet dosage form. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 14 (11), 1547–1554. doi: 10.1016/0731-7085(96)01772-4

58. Kartamyshev, S. V., Rjasenskij, S. S., Gorelov, I. P. (2002). Jelektrody, selektivnye k kationnoj forme propranolola, i ih ispol'zovanie v farmaceuticheskom analize. *Him.-farmac. zhurn.*, 5, 50–51.
59. El-Ries, M., Abou-Sekkina, M., Wassel, A. (2002). Polarographic determination of propranolol in pharmaceutical formulation. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 30 (3), 837–842. doi: 10.1016/s0731-7085(02)00087-0
60. Ghoneim, M. M., Abdel-Azzem, M. K., El-Desoky, H. S., Ghoneim, A. M., Khattab, A. E. (2014). Electrochemical reduction and stripping voltammetric determination of the anti-glaucoma drug levobunolol HCl in formulation and human serum at the mercury electrode. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 25 (8), 1407–1418. doi: 10.5935/0103-5053.20140123.
61. Al-Ghamdi, A. F., Hefnawy, M. M., Al-Majed, A. A., Belal, F. F. (2012). Development of square-wave adsorptive stripping voltammetric method for determination of acebutolol in pharmaceutical formulations and biological fluids. *Chemistry Central Journal*, 6 (1), 15. doi: 10.1186/1752-153x-6-15
62. Bozal, B., Gumustas, M., -Topal, B. D., Uslu, B., Ozkan, S. A. (2013). Fully Validated Simultaneous Determination of Bisoprolol Fumarate and Hydrochlorothiazide in Their Dosage Forms Using Different Voltammetric, Chromatographic, and Spectrophotometric Analytical Methods. *Journal of AOAC International*, 96 (1), 42–51. doi: 10.5740/jaoacint.11-364
63. Goyal, R., Singh, S. (2006). Voltammetric determination of atenolol at C60-modified glassy carbon electrodes. *Talanta*, 69 (4), 932–937. doi: 10.1016/j.talanta.2005.11.041
64. Eller, T. D., Knapp, D. R. (1986). Aminoalkoxy or carboxyalkoxy derivatives of propranolol for immuno-assay applications: Pat. 4795715 USA, MKI4 G OI N 33/53. № 901772. Zajavl. 03.10.86; Opubl. 03.01.89; NKI 436/542.
65. Poljudek-Fabini, R., Bejrih, T. (1981). *Organicheskij analiz*. Leningrad: Himija, 622.
66. Dhiraj, K., Alka, A., Khar, R. K. (1990). Hydrodynamically balanced systems as sustained release dosage forms for propranolol hydrochloride. *Pharmazie*, 45 (5), 256–258.
67. Segi, N., Yotsuyanagi, T., Ikeda, K. (1989). Interaction of calcium-induced alginate gel beads with propranolol. *CHEMICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN*, 37 (11), 3092–3095. doi: 10.1248/cpb.37.3092
68. Patil, S. M., Panchal, V. S., Chilkawar, R. N. (2013). Development of validated uv spectrophotometric method for estimation of betaxolol hydrochloride in bulk and pharmaceutical dosage form. *International Journal of Pharmaceutical Research and Bio-science*, 2 (5), 404–413.
69. Mohammedi, H., S. Shyale, S., Kumar, M. S. (2011). Physico-chemical characterization, uv spectrophotometric method development and validation studies of timolol maleate. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 6 (2), 163–166. Available at: <http://globalresearchonline.net/journalcontents/volume6issue2/Article-030.pdf>
70. Abdelwahab, N. S. (2011). Spectrophotometric methods for simultaneous determination of Carvedilol and Hydrochlorothiazide in combined dosage form. *Arabian Journal of Chemistry*. doi: 10.1016/j.arabjc.2011.05.002
71. Elzanfaly, E. S., Saad, A. S., Abd Elaleem, A. E. B. (2012). A smart simple spectrophotometric method for simultaneous determination of binary mixtures. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 2 (5), 382–385. doi: 10.1016/j.jpha.2012.04.004
72. Lotfy, H. M., Hegazy, M. A., Rezk, M. R., Omran, Y. R. (2014). Novel spectrophotometric methods for simultaneous determination of timolol and dorzolamide in their binary mixture. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 126, 197–207. doi: 10.1016/j.saa.2014.02.005
73. Shah, P. A., Kadikar, A. S., Katira, R. M. et. al (2014). Simultaneous determination of brinzolamide and timolol maleate using three different spectrophotometric methods. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 3 (2), 1955–1967.
74. Dey, S., Sarkar, S., Malakar, J. et. al (2012). Spectrophotometric method for simultaneous determination of atenolol and atorvastatin in tablet dosage forms. *Int J Pharm Biomed Res.*, 3 (1), 40–43. Available at: <http://www.pharmscidirect.com/Docs/IJPBR-2012-01-91.pdf>
75. Theivarasu, C., Ghosh, S., Indumathi, T. (2010). UV Spectrophotometric determination of carvedilol in pharmaceutical formulations. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 3 (4), 64–68. Available at: <http://www.ajpcr.com/Vol3Issue4/122.pdf>
76. Desai, D. C., Karkhanis, V. V. (2012). Simple spectrophotometric estimation of carvedilol phosphate in bulk and tablet dosage forms. *International Research Journal of Pharmacy*, 3 (2), 114–116. Available at: http://www.irjponline.com/admin/php/uploads/851_pdf.pdf
77. Yu, L. L., Liu, J. C., Li, H. K. (2010). Spectrophotometry determination of atenolol in tablets based on charge transfer complex with chloranilic acid. *Yaowu Fenxi Zazhi*, 30 (3), 538–540.
78. Agarwal, S. P., Singhal, V., Prakash, A. (1998). Spectrophotometric determination of atenolol and timolol dosage forms via charge-transfer complexation. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 60 (1), 53–55.
79. Agrawal, Y. K., Raman, K., Rajput, S., Menon, S. K. (1992). Spectrophotometry Determination of Atenolol via Hydroxamic acid Formation. *Analytical Letters*, 25 (8), 1503–1510. doi: 10.1080/00032719208017132
80. Ulu, S. T., Kel, E. (2012). Spectrophotometric determination of bisoprolol in pharmaceutical preparations by charge transfer reactions. *Optics and Spectroscopy*, 112 (6), 864–867. doi: 10.1134/s0030400x12060197
81. Lakshmi, A. V. (2013). Spectrophotometric Method For Estimation Of Levobunolol In Bulk And Tablet Dosage Form. *International Journal of ChemTech Research*, 5 (4), 1777–1781. Available at: [http://www.sphinxnsai.com/2013/VOL5_NO.4_APRIL/PDFS_VOL5_NO.4/CT=50\(1777-1781\)AJ13.pdf](http://www.sphinxnsai.com/2013/VOL5_NO.4_APRIL/PDFS_VOL5_NO.4/CT=50(1777-1781)AJ13.pdf)
82. Prashanth, K. N., Basavaiah, K. (2012). Simple, Sensitive And Selective Spectrophotometric Methods For The Determination Of Atenolol In Pharmaceuticals Through Charge Transfer Complex Formation Reaction. *Acta Poloniae Pharmaceutica and Drug Research*, 69 (2), 213–223. Available at: http://www.ptfarm.pl/pub/File/Acta_Poloniae/2012/2/213.pdf
83. Coragem Briguenti, A. C., Bonato, P. S. (2005). Quantitative Analysis of β -Blockers in Pharmaceutical Preparations by Capillary Electrophoresis. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 31 (2), 209–214. doi: 10.1081/ddc-200047809
84. Shehata, M. A., El-Sayed, G. M., Abdel-Fattah, L. E. (2006). Utilization of 4-chloro-7-nitro-2,1,3-benzoxadiazole (NBD-Cl) for kinetic spectrophotometric assay of befunolol hydrochloride in its pharmaceutical formulation. *J AOAC Int.*, 89 (3), 646–50.
85. Al-Ghannam, S. M., Belal, F. (2002). Kinetic spectrophotometric determination of atenolol in dosage forms. *JAOAC Int.*, 85 (4), 817–23.
86. Shetty, D. N., Narayana, B. (2012). Simple Methods for the Spectrophotometric Determination of Carvedilol. *ISRN Spectroscopy*, 2012, 1–6. doi: 10.5402/2012/373215
87. Cesme, M., Tarinc, D., Golcu, A. (2011). Spectrophotometric Determination of Metoprolol Tartrate in Pharmaceutical Dosage Forms on Complex Formation with Cu(II). *Pharmaceuticals*, 4 (12), 964–975. doi: 10.3390/ph4070964
88. Panainte, A. D., Bibire, N., Apostu, G., Vieriu, M. M. (2013). Validation of a spectrophotometric assay method for

bisoprolol using picric acid. Revista medico-chirurgicală a Societății de Medici și Naturaliști din Iași, 117 (2), 520–524.

89. Prashanth, K. N., Basavaiah, K. (2012). Sensitive Spectrophotometric Determination of Atenolol in Pharmaceutical Formulations Using Bromate-Bromide Mixture as an Eco-Friendly Brominating Agent. Journal of Analytical Methods in Chemistry, 2012, 1–12. doi: 10.1155/2012/810156

90. Basavaiah, K., Chandrashekar, U., Nagegowda, P. (2006). Titrimetric, spectrophotometric and kinetic methods for the assay of atenolol using bromate-bromide and methyl orange. Journal of the Serbian Chemical Society, 71 (5), 553–563. doi: 10.2298/jsc0605553b

91. Basavaiah, K., Chandrashekar, U., Somashekar, B. C., Ramakrishna, V. (2005). Development and validation of neutralization reaction based on analytical methods for the assay of atenolol in pharmaceuticals. Proceedings of the National Academy of Sciences of India A, 75 (4), 233–238.

92. Basavaiah, K., Chandrashekar, U., Nagegowda, P. (2004). Sensitive determination of atenolol in tablets using chloramine-T and two dyes. Indian Journal of Chemical Technology, 11 (6), 769–776. Available at: [http://nopr.niscair.res.in/bitstream/123456789/9548/1/IJCT%2011\(6\)%20769-776.pdf](http://nopr.niscair.res.in/bitstream/123456789/9548/1/IJCT%2011(6)%20769-776.pdf)

93. Basavaiah, K., Chandrashekar, U., Prameela, H., Nagegowda, P. (2003). Quantitative determination of propranolol with bromate and methyl orange. Acta Ciencia Indica, Chemistry, 29, 25–30.

94. Suhagia, B., Shah, S., Rathod, I., Patel, H., Dave, H. (2006). Spectrophotometric estimation of Betaxolol Hydrochloride in bulk powder and its dosage forms. Indian Journal of Pharmaceutical Sciences, 68 (2), 267. doi: 10.4103/0250-474x.25735

95. Hiremath, G. C., Mulla, R. M., Nandibewoor, S. T. (2005). Kinetic methods of determination of atenolol in pure compound and in pharmaceutical formulations. Chemia Analytyczna, 50 (2), 449–455.

96. Cardoso, S. G., Ieggli, C. V., Pomblum, S. C. (2007). Spectrophotometric determination of carvedilol in pharmaceutical formulations through charge-transfer and ion-pair complexation reactions. Pharmazie, 62 (1), 34–37.

97. El-Emam, A. A., Belal, F. F., Moustafa, M. A., El-Ashry, S. M., El-Sherbiny, D. T., Hansen, S. H. (2003). Spec-

trophotometric determination of propranolol in formulations via oxidative coupling with 3-methylbenzothiazoline-2-one hydrate. II Farmaco, 58 (11), 1179–1186. doi: 10.1016/s0014-827x(03)00199-x

98. Prashanth, K. N., Basavaiah, K. (2014). Quantitative Spectrophotometric Determination of Propranolol Hydrochloride in Pharmaceuticals Using Cerium(IV) Sulphate as Oxidimetric Reagent. Proceedings of the National Academy of Sciences, India Section A: Physical Sciences, 84 (1), 27–35. doi: 10.1007/s40010-013-0106-4

99. Madhusudana Reddy, T., Jayarama Reddy, S. (2004). Differential Pulse Adsorptive Stripping Voltammetric Determination of Nifedipine and Nimodipine in Pharmaceutical Formulations, Urine, and Serum Samples by Using a Clay-Modified Carbon-Paste Electrode. Analytical Letters, 37 (10), 2079–2098. doi: 10.1081/al-200026681

100. Al-Ghannam, S. M. (2006). A simple spectrophotometric method for the determination of β -blockers in dosage forms. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 40 (1), 151–156. doi:10.1016/j.jpba.2001.12.001

101. Ghoneim, M. M., Abdel-Azzem, M. K., El-Desoky, H. S., Ghoneim, A. M., Khattab, A. E. (2014). Simple and sensitive spectrophotometric methods for the determination of acebutolol hydrochloride in bulk sample and pharmaceutical preparations. J. Braz. Chem. Soc., 25 (8), 1407 – 1418.

102. Cardoso S. G., Ieggli, C. V., Pomblum, S. C. (2007). Spectrophotometric determination of carvedilol in pharmaceutical formulations through charge-transfer and ion-pair complexation reactions. Pharmazie, 62 (1), 34–37.

103. Gudruman, A. D., Murărașu, A., Dorneanu, V. (2012). Spectrophotometric determination of bisoprolol using methyl orange as reagent. FARMACIA, 60 (5), 634–641. Available at: <http://www.revistafarmacia.ro/201205/art5.gudruman.pdf>

104. Patel, N. D., Captain, A. D. (2013). Extractive spectrophotometric method for simultaneous determination of losartan potassium and atenolol in bulk and in pharmaceutical dosage form. International Journal of PharmTech Research CODEN (USA), 5 (2), 629–640.

105. Zhuk, Ju. M., Vasjuk, S. O., Kejtlin, I. M. (2012). Spektrofotometrične viznachenja bisoprololu za reakcijeju z timolovim sinim. Zaporozhskij medicinskij zhurnal, 3 (72), 62–64.

Дата надходження рукопису 21.09.2015

Віслоус Ольга Олександрівна, здобувач, кафедра фармацевтичної хімії, Національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, Україна, 61002
E-mail: olga-vislous@yandex.ru

Бевз Наталія Юрївна, кандидат фармацевтичних наук, доцент, кафедра фармацевтичної хімії, Національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, Україна, 61002
E-mail: natali.chek@mail.ru

Георгіянц Вікторія Аковівна, доктор фармацевтичних наук, професор, кафедра фармацевтичної хімії, Національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, Україна, 61002
E-mail: vgeor@ukr.net