







А.И. Беланова 
Е.В. Ланкина 
А.А. Таранова  

Сравнительный анализ фармакопейных требований к качеству лекарственных средств карведилола

*Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация*

 *Таранова Анастасия Александровна; taranova@expmed.ru*

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Карведилол – препарат, применяемый при лечении реноваскулярной артериальной гипертензии и заболеваний сердечно-сосудистой системы. Фармакопейная статья на фармацевтическую субстанцию карведилола включена в Государственную фармакопею Российской Федерации (ГФ РФ), однако требования к качеству лекарственных препаратов на основе карведилола в ГФ РФ отсутствуют. Для разработки фармакопейной статьи на лекарственные препараты карведилола необходима систематизация действующих зарубежных и российских требований к лекарственным средствам на основе карведилола.

ЦЕЛЬ. Разработка подхода к контролю качества лекарственного препарата в лекарственной форме «таблетки» и фармацевтической субстанции карведилола.

ОБСУЖДЕНИЕ. По данным Государственного реестра лекарственных средств, в обращении на территории Российской Федерации находятся фармацевтические субстанции карведилола 7 производителей и зарегистрировано 18 препаратов карведилола в лекарственной форме «таблетки» (из них в ЕАЭС зарегистрировано 11). Фармацевтическая субстанция карведилола описана в ГФ РФ XV изд. и в ведущих зарубежных фармакопеях: Европейской фармакопее (Ph. Eur.), Британской фармакопее (BP), Американской фармакопее (USP), Индийской фармакопее (IP), Фармакопее Китайской Народной Республики (ChP), Японской фармакопее (JP), Корейской фармакопее (KP). Монография на лекарственную форму «таблетки карведилола» включена в ряд ведущих зарубежных фармакопей – BP, USP, IP, ChP, JP, в ChP также включена монография на лекарственную форму «капсулы». Проведен сравнительный анализ требований по ключевым показателям качества: «Идентификация», «Родственные примеси», «Количественное определение» для субстанции и для таблеток; дополнительно для таблеток – «Растворение». Показано, что подходы к нормированию примесей и испытанию «Растворение» существенно различаются между фармакопеями; базовыми для контроля примесей являются методики на основе высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), базовым методом идентификации – ИК-спектроскопия.




ВЫВОДЫ. На основе сравнительного анализа фармакопейных документов предложен унифицированный подход к формированию требований к качеству лекарственных средств карведилола (субстанции и таблетки): выбор приоритетных показателей качества, обоснование аналитических методов (ИК-спектроскопия, ВЭЖХ, титриметрия/ВЭЖХ для количественного определения, растворение) и установление нормативных требований с учетом риск-ориентированного контроля примесей. Предложенный подход может быть использован при экспертизе материалов регистрационного досье и подготовке проекта фармакопейной статьи на таблетки карведилола для ГФ РФ.

Ключевые слова: карведилол; фармакопейные требования; качество лекарственных средств; примеси; фармацевтическая субстанция; таблетки; фармакопей; показатели качества

Для цитирования: Беланова А.И., Ланкина Е.В., Таранова А.А. Сравнительный анализ фармакопейных требований к качеству лекарственных средств карведилола. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2026;16(1):46–56. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2026-16-1-46-56>

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00061-26-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР № 124022300127-0).

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Alla I. Belanova 
Ekaterina V. Lankina 
Anastasia A. Taranova 

Comparative Analysis of Compendial Quality Requirements for Carvedilol Products

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

✉ Anastasia A. Taranova; taranova@expmed.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Carvedilol is a drug used to treat renovascular hypertension and cardiovascular diseases. A monograph for carvedilol drug substance has been included in the State Pharmacopeia of the Russian Federation (SP RF); however, quality requirements lack for carvedilol products. In order to develop a relevant monograph, it appears feasible to systematize current Russian and global compendial requirements for carvedilol products.

AIM. This study aimed to develop an approach to quality control of carvedilol medicinal products (tablets) and carvedilol drug substance.

DISCUSSION. According to Russian State register of medicines, carvedilol drug substance by seven manufacturers and 18 authorized products in the form of tablets (of them, 11 authorized in the EAEU) are marketed in the Russian Federation. Carvedilol drug substance is included in SP RF, ed. XV, as well as the leading world pharmacopeias – European Pharmacopoeia (Ph. Eur.), British Pharmacopoeia (BP), US Pharmacopeia (USP), Indian Pharmacopoeia (IP), Chinese Pharmacopoeia (ChP), Japanese Pharmacopoeia (JP), and Korean Pharmacopoeia (KP). Monographs for carvedilol tablets were included in several leading pharmacopeias – BP, USP, IP, ChP, JP; ChP included a monograph for carvedilol capsules. The requirements were compared for key quality parameters: Identification, Related impurities, and Assay for the substance and the tablets; and Dissolution (additionally) for tablets. Standardization approaches to impurities and Dissolution test differ significantly between the pharmacopeias; basic methods to control impurities typically include high-performance liquid chromatography (HPLC); infrared spectroscopy is the basic identification method.

CONCLUSIONS. A uniform approach has been suggested based on a comparative analysis of compendial documents. The approach helps to define quality requirements for carvedilol (drug substance and tablets): choosing high-priority parameters; providing a rationale for analytical methods (infrared spectroscopy, HPLC, titrimetry/HPLC assay, and dissolution); and setting standard requirements for risk-based control of impurities. The suggested approach is applicable for expert evaluation of carvedilol dossier and monograph draft for SP RF.

Keywords: carvedilol; compendial requirements; drug quality; impurities; drug substance; tablets; pharmacopeia; quality indicators

For citations: Belanova A.I., Lankina E.V., Taranova A.A. Comparative analysis of compendial quality requirements for carvedilol products. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2026;16(1):46–56. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2026-16-1-46-56>

Funding. The study was conducted by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products as part of the applied research funded under State Assignment No. 056-00061-26-00 (R&D Registry No. 124022300127-0).

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца и хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остаются ведущими причинами преждевременной смертности и инвалидизации¹. По данным ВОЗ, в мире количество взрослых пациентов с артериальной гипертензией достигло более 1,3 млрд². В этой связи препараты с доказанной эффективностью и благоприятным профилем безопасности, используемые для терапии сердечно-сосудистых заболеваний, такие как карведилол, представляют существенную клинико-экономическую ценность для систем здравоохранения [1, 2].

Карведилол – рацемический неселективный бета-адреноблокатор с α_1 -ингибиторной активностью; относится к классу карбазолов, является вторичным спиртом и вторичным аминсоединением. Представляет собой рацемическую смесь (S/R≈50:50), в которой энантиомер S(-) является блокатором как β -, так и α_1 -адренорецепторов, а энантиомер R(+) является блокатором α_1 -адренорецепторов. Двойной механизм действия препарата приводит к снижению частоты сердечных сокращений, сократимости и системного сосудистого сопротивления и, как следствие, к уменьшению пред- и постнагрузки, снижению артериального давления и антиангинальному эффекту [3, 4]. Высокая аффинность к мембранам и антиоксидантные свойства дополнительно рассматриваются как потенциальный вклад в органопroteкцию³. Также карведилол может применяться как противовоспалительный агент и агент с антиапоптотическим действием.

По данным Государственного реестра лекарственных средств⁴, в обращении на территории Российской Федерации находятся фармацевтические субстанции 7 производителей (1 отечественный и 6 зарубежных производителей) и зарегистрировано 18 препаратов в лекарственной форме «таблетки» на основе карведилола в дозировках 3,125; 6,25; 12,5; 25 и 50 мг (из них в ЕАЭС зарегистрировано 11). В США, помимо препарата в лекарственной форме «таблетки», также зарегистрирована лекарственная форма

«капсулы пролонгированного высвобождения» в дозировках 10, 20, 40 и 80 мг⁵.

В настоящее время в Государственную фармакопею Российской Федерации (ГФ РФ) включена фармакопейная статья (ФС) на фармацевтическую субстанцию карведилол⁶, тогда как фармакопейная статья на готовые лекарственные формы карведилола отсутствует. Основой для подготовки соответствующего проекта ФС для ГФ РФ могут стать результаты сравнительного анализа фармакопейных требований разных стран к контролю качества лекарственных средств на основе карведилола.

Цель работы – разработка подхода к контролю качества лекарственного препарата в лекарственной форме «таблетки» и фармацевтической субстанции карведилола.

Задачи исследования:

1. Сравнительный анализ требований ГФ РФ и зарубежных фармакопей к контролю качества фармацевтической субстанции карведилол.
2. Сравнительный анализ требований зарубежных фармакопей к контролю качества препарата карведилол в лекарственной форме «таблетки».
3. Разработка подходов к оценке качества лекарственных средств карведилола (выбор показателей качества, методов анализа и нормативных требований), которые послужат основой для экспертизы материалов регистрационного досье на лекарственный препарат.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использовали методы сравнительного информационно-аналитического исследования и контент-анализа. Проведен сравнительный анализ требований к качеству фармацевтических субстанций карведилола, описанных в фармакопейной статье ГФ РФ XV изд., монографиях Европейской фармакопеи (Ph. Eur.), Британской фармакопеи (BP), Фармакопеи США (USP), Индийской фармакопеи (IP), Фармакопеи Китайской Народной Республики (ChP), Японской фармакопеи (JP), Корейской фармакопеи (KP)⁷, сравнительный анализ требований к качеству лекарственных препаратов карведилола

¹ WHO. Cardiovascular diseases (CVDs) – Key facts. [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))

² WHO. Hypertension – Key facts. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>

³ Singh S, Preuss CV. Carvedilol. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534868/>

⁴ <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>

⁵ COREG CR (carvedilol phosphate) extended-release capsules, for oral use – Highlights of prescribing information (NDA 022012/S-020; 2017, GlaxoSmithKline). https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/022012s017s019lbl.pdf

⁶ ФС.2.1.0433 Карведилол. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

⁷ Monograph Carvedilol. European Pharmacopoeia. 11.8th ed. 2025; British Pharmacopoeia. 2024; United States Pharmacopoeia 48–NF43. 2025; Indian Pharmacopoeia. 9th ed. 2022; Chinese Pharmacopoeia. 2020; Japanese Pharmacopoeia. 18th ed. 2021; Korean Pharmacopoeia. 12th ed. 2019.

в лекарственной форме «таблетки», описанных в монографиях BP, USP, IP, ChP, JP⁸.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Фармакопейные требования к качеству фармацевтической субстанции карведилола

Карведилол представляет собой кристаллический порошок, практически не растворимый в воде, хорошо растворимый в спиртах и органических растворителях. Согласно данным монографий Ph. Eur., BP, USP и ГФ РФ XV изд., фармацевтическая субстанция проявляет полиморфизм [5]. Фармакопейная статья на карведилол (субстанцию) была включена в ГФ РФ XV изд. в 2023 г.⁹ В зарубежных фармакопеях фармацевтическая субстанция карведилол описана в монографиях Ph. Eur., BP, USP, IP, ChP, JP, KP.

Основным методом идентификации действующего вещества, указанным во всех анализируемых монографиях, является ИК-спектроскопия. Поскольку субстанция является полиморфным веществом, в случае выявления различий в спектрах предусмотрена дополнительная перекристаллизация испытуемой субстанции и стандартного образца, после которой вторично проводится запись спектров [6, 7].

В ГФ РФ, Ph. Eur., BP, IP, KP предложено устанавливать подлинность действующего вещества только методом ИК-спектроскопии. Два метода испытания для подтверждения подлинности предлагают монографии USP (ИК-спектроскопия и ВЭЖХ), а также ChP и JP (ИК-спектроскопия и УФ-спектрофотометрия). Контроль содержания действующего вещества методом ВЭЖХ предложен только в монографии USP, метод используется одновременно для количественного определения и идентификации. В ГФ РФ, Ph. Eur., BP, IP, ChP, JP количественное определение проводят методом потенциометрического титрования (табл. 1).

Контроль родственных примесей, согласно всем анализируемым фармакопеям, проводят методом ВЭЖХ. Профиль примесей, приведенный в фармакопейных монографиях на карведилол, существенно различается (табл. 2).

В ГФ РФ методика испытания, профиль и предельные значения примесей гармонизированы с Ph. Eur. (BP). Монография USP включает три методики ВЭЖХ с различными наборами специфицированных примесей и критериями приемлемости. В зависимости от присутствующих примесей используется либо методика 1, либо методика 2. По методике 3 определение

Таблица 1. Значения показателей «Идентификация» и «Количественное определение» фармацевтической субстанции карведилола в монографиях фармакопей

Table 1. Identification and Assay values for carvedilol drug substance in various world pharmacopeias

Показатель <i>Parameter</i>	Фармакопея <i>Pharmacopeia</i>						
	ГФ РФ <i>SP RF</i>	Ph. Eur. (BP)	USP	IP	ChP	JP	KP
Идентификация <i>Identification</i>	ИК <i>IR</i>	ИК <i>IR</i>	ИК <i>IR</i>	ИК <i>IR</i>	ИК <i>IR</i>	ИК <i>IR</i>	ИК <i>IR</i>
			ВЭЖХ <i>HPLC</i>		УФ-СФМ <i>UV-SPM</i>	УФ-СФМ <i>UV-SPM</i>	
Количественное определение <i>Assay</i>	Титриметрия <i>Titrimetry</i>		ВЭЖХ <i>HPLC</i>	Титриметрия <i>Titrimetry</i>			
	99,0–101,0%	99,0–101,0%	98,0–102,0%	99,0–101,0%	Не менее <i>Not less than</i> 98,5%	99,0–101,0%	99,0–101,0%

Таблица составлена авторами / The table was prepared by the authors

Примечание. ИК – ИК-спектроскопия; ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография; УФ-СФМ – УФ-спектрофотометрия; ГФ РФ – Государственная фармакопея Российской Федерации, XV изд.; Ph. Eur. – European Pharmacopoeia, 11.8th ed., 2024; BP – British Pharmacopoeia, 2024; USP – United States Pharmacopoeia 48–NF43, 2025; IP – Indian Pharmacopoeia, 9th ed., 2022; ChP – Chinese Pharmacopoeia, 2020; JP – Japanese Pharmacopoeia, 18th ed., 2021; KP – Korean Pharmacopoeia, 12th ed., 2019.

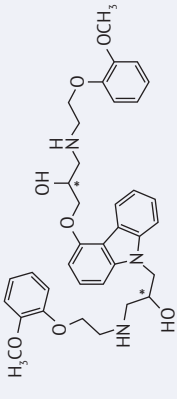
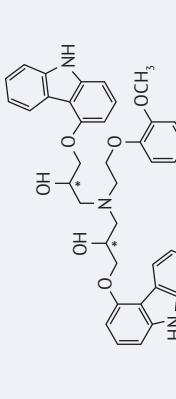
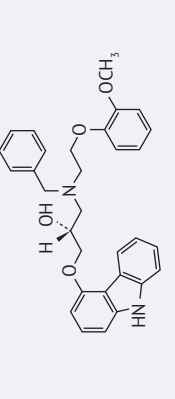
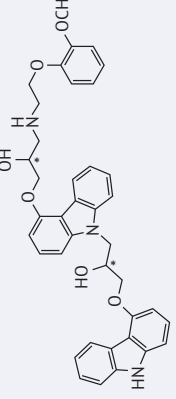
Note. IR, infrared spectroscopy; HPLC, high-performance liquid chromatography; UV-SPM, ultraviolet spectrophotometry; SP RF, State Pharmacopoeia of the Russian Federation, ed. XV; Ph. Eur., European Pharmacopoeia, Supplement 11.8, 2024; BP, British Pharmacopoeia, 2024; USP, United States Pharmacopoeia 48–NF43, 2025; IP, Indian Pharmacopoeia, 9th ed., 2022; ChP, Chinese Pharmacopoeia, 2020; JP, Japanese Pharmacopoeia, 18th ed., 2021; KP, Korean Pharmacopoeia, 12th ed., 2019.

⁸ Monograph Carvedilol tablets. British Pharmacopoeia. 2024; United States Pharmacopoeia 48–NF43. 2025; Indian Pharmacopoeia. 9th ed. 2022; Chinese Pharmacopoeia. 2020; Japanese Pharmacopoeia. 18th ed. 2021.

⁹ Приказ Минздрава России от 20.07.2023 № 377 «Об утверждении общих фармакопейных статей и фармакопейных статей».

Таблица 2. Сравнительные данные по нормированию примесей (методом ВЭЖХ) фармацевтической субстанции карведилола в монографиях зарубежных фармакопей

Table 2. Comparative data on setting specifications for carvedilol drug substance in the world pharmacopoeias (using HPLC)

Контролируемая примесь Specified impurity	Фармакопея Pharmacopoeia						Структурная формула примеси Impurity structural formula		
	ГФ РФ SPRF	Ph. Eur. (BP)	IP	USP		ChP		JP	KP
				Метод 1 Method 1	Метод 2 Method 2				
Норма Standard	≤0,2%	≤0,2%	≤0,2%	≤0,1%	≤0,1%	-	-	-	
Примесь А Impurity A	1-[[9-[2-hydroxy-3-[[2-(2-methoxyphenoxy)ethyl]amino]propyl]-9H-carbazol-4-yl]oxy]-3-[[2-(2-methoxyphenoxy)ethyl]amino]propan-2-ol			1-(4-(2-гидрокси-3-(2-метоксифенокси)этиламино)пропокси)-9H-карбазол-9-yl)-3-(2-метоксифенокси)этиламино)пропан-2-ол					
Норма Standard	-	-	-	≤0,1%	≤0,1%	-	-	-	
Примесь В Impurity B	1,1'-[[2-(2-метоксифенокси)этил]нитрил]бис[3-(9H-карбазол-4-илокси)пропан-2-ол]			3,3'-(2-(2-метоксифенокси)этил)азанидил)бис(1-(9H-карбазол-4-илокси)пропан-2-ол					
Норма Standard	≤0,02%	≤0,02%	-	≤0,02%	≤0,02%	-	-	≤0,02%	
Примесь С* Impurity C*	(2RS)-1-[бензил(2-(2-метоксифенокси)этил)амино]-3-(9H-карбазол-4-илокси)пропан-2-ол			1-(9H-карбазол-4-илокси)-3-(бензил(2-(2-метоксифенокси)этил)амино)пропан-2-ол				(2RS)-1-[бензил(2-метоксифенокси)этил]амино]-3-(9H-карбазол-4-илокси)пропан-2-ол	
Норма Standard	≤0,15%	≤0,15%	-	-	-	-	-	-	
Примесь D Impurity D	1-(9H-карбазол-4-илокси)-3-[4-[2-гидрокси-3-[[2-(2-метоксифенокси)этил]амино]пропокси]-9H-карбазол-9-yl]пропан-2-ол			-	-	-	-	-	

Сравнительный анализ фармакопейных требований к качеству лекарственных средств карведилола

Продолжение таблицы 2
Table 2 (continued)

Контролируемая примесь Specified impurity	Фармакопея Pharmacopoeia										Структурная формула примеси Impurity structural formula	
	ГФ РФ SP RF	Ph. Eur. (BP)	IP	USP		ChP	JP	KP				
				Метод 1 Method 1	Метод 2 Method 2							
Примесь E Impurity E	-	-	-	≤0,1%	-	-	-	-	-	-	-	-/-
Carvedilol bisalkylpyrocatechol derivative	-	-	-	≤0,15%	-	-	-	-	-	-	-	-/-
4-(oxiran-2-ylmethoxy)-9H-carbazole	-	-	-	≤0,1%	-	-	-	-	-	-	-	-/-
Примесь F Impurity F	-	-	-	-	≤0,1%	-	-	-	-	-	-	-/-
N- isopropylcarvedilol	-	-	-	-	≤0,1%	-	-	-	-	-	-	-/-
Biscarbazole	-	-	-	-	≤0,1%	-	-	-	-	-	-	-/-
Примесь II** (ОВУ 0,5) Impurity II** (TRT 0.5)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	≤0,2%	-	-/-
Примесь II** (ОВУ 3,8) Impurity III** (TRT 3.8)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	≤0,15%	-	-/-
Любая другая примесь Any other impurity	Любая другая примесь Any other impurity ≤0,10%	Любая другая примесь Any other impurity ≤0,10%	Любая неидентифицированная примесь Any unspecified impurity ≤0,1%	Любая неидентифицированная примесь Any unspecified impurity ≤0,1%	Любая примесь Other impurity ≤0,2%	Любая примесь Other impurity ≤0,15%	Любая примесь Other impurity ≤0,1%	Другая примесь Other impurity ≤0,1%	Не применимо Not applicable			
Сумма примесей Sum of impurities	≤0,5% (без учета примеси C) (without impurity C)	≤0,5 % (без учета примеси C) (without impurity C)	≤0,5%	≤0,5%	≤0,5 %	≤0,5%	≤0,5%	≤0,5% (без учета примеси C) (without impurity C)	Не применимо Not applicable			

Таблица составлена авторами / The table was prepared by the authors

Примечание. * Соответствует примеси I по Фармакопее КНР. ** Структура примеси в монографии не описана.

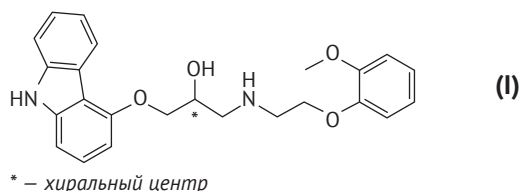
ОВУ – общее время удерживания; «-/-» – определение не предусмотрено; «-/-» – структурная формула не приведена; ГФ РФ – Государственная фармакопея Российской Федерации, XV изд.; Ph. Eur. – European Pharmacopoeia, 11.8th ed., 2024; BP – British Pharmacopoeia, 2024; USP – United States Pharmacopoeia, 48-NF43, 2025; JP – Indian Pharmacopoeia, 9th ed, 2022; ChP – Chinese Pharmacopoeia, 2020; JP – Japanese Pharmacopoeia, 18th ed., 2021; KP – Korean Pharmacopoeia, 12th ed., 2019.

Note. *Corresponds to impurity I in Chinese Pharmacopoeia. ** Structure not described in the monograph. TRT, total retention time; -, test not provided; -/-, structural formula not provided; SP RF, State Pharmacopoeia of the Russian Federation, ed. XV; Ph. Eur., European Pharmacopoeia, Supplement 11.8, 2024; BP, British Pharmacopoeia, 2024; USP, United States Pharmacopoeia, 48-NF43, 2025; JP, Indian Pharmacopoeia, 9th ed., 2022; ChP, Chinese Pharmacopoeia, 2020; JP, Japanese Pharmacopoeia, 18th ed., 2021; KP, Korean Pharmacopoeia, 12th ed., 2019.

проводят, если потенциальной примесью является соединение F, родственное карведилолу.

В монографиях ChP и JP отсутствует перечень специфицированных примесей, они контролируют только неидентифицированные примеси и их сумму. В монографии КР предусмотрен контроль примеси I, соответствующей примеси С по химическому наименованию и нормам, приведенным в монографиях Ph. Eur. (BP), USP и ГФ РФ. Различия профиля примесей и их нормирования могут быть обусловлены в том числе технологией синтеза карведилола, принятой при производстве в разных странах.

Карведилол (1-(9H-карбазол-4-илокси)-3-[[2-(2-метоксифенокси)этил]амино]-2-пропанол) (I) имеет один хиральный центр и может существовать в виде или (R(+))-изомера, или (S(-))-изомера, проявляющих практически одинаковые активности как блокаторы α -адренорецептора. Применение рацемических препаратов сопряжено с риском проявления нежелательных побочных эффектов или снижением терапевтической эффективности, поскольку только один из энантиомеров обычно обладает нужной биологической активностью. Следовательно, для повышения безопасности и эффективности ведутся многочисленные исследования, направленные на разработку лекарственных средств, содержащих только высокооптически чистые стереоизомеры лекарственных средств [8].



В ряду нормируемых специфицируемых примесей в активной фармацевтической субстанции (АФС) особо выделяется родственная примесь С (N-бензиловое производное карведилола), являющаяся промежуточным продуктом синтеза карведилола (примесь синтеза). Контроль данной примеси в АФС включен в монографии Ph. Eur. (BP), USP, КР и ГФ РФ с нормированием предельного содержания не более 0,02%, так как предсказуемо может присутствовать в АФС при некоторых способах синтеза и характеризуется потенциальной собственной фармакологической активностью. BP предусматривает контроль данной примеси и в монографии на лекарственную форму «таблетки» на том же низком уровне, что и в АФС, учитывая длительность применения лекарственного препарата.

Согласно данным досье подаваемых на регистрацию лекарственных средств в ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России сведения по продуктам деградации в источниках литературы не приводятся. Кроме того, материалы регистрационных досье на фармацевтическую субстанцию показывают, что действующее вещество остается стабильным в течение всего периода долгосрочного хранения, при этом никаких дополнительных примесей к перечню, приведенному в фармакопее, в процессе наблюдения не образуется.

Анализ фармакопей выявил различия в определении профиля специфицированных примесей и индивидуальных пределов нормирования. Наиболее широкий профиль нормируемых примесей представлен в монографии USP, что отражает ориентированный подход к контролю конкретных продуктов синтеза с учетом разных способов синтеза карведилола. Следует отметить, что ГФ РФ и Ph. Eur. (BP) устанавливают единые пределы для трех идентифицированных примесей (A, D, C), неидентифицированных и суммы примесей.

Фармакопейные требования к качеству лекарственных препаратов карведилола в лекарственной форме «таблетки»

Поскольку в РФ лекарственные препараты карведилола зарегистрированы только в лекарственной форме «таблетки», были рассмотрены монографии BP, USP, IP, ChP, JP, в которых описан карведилол в этой лекарственной форме, и проведен анализ требований по показателям качества «Идентификация», «Родственные примеси», «Растворение» и «Количественное определение».

Для установления подлинности действующего вещества все монографии используют физико-химические приборные методы анализа, в монографии BP, USP и ChP включены по два метода идентификации, а монографии IP и JP ограничиваются только одним методом определения подлинности (табл. 3). Следует отметить монографию BP, в которой для идентификации действующего вещества указан не только метод ИК-спектроскопии, но и ВЭЖХ, несмотря на то что метод ИК-спектроскопии является приоритетным и достаточным методом идентификации [9].

Различные подходы предлагают зарубежные монографии и к тесту растворения (табл. 4). В монографии JP условия проведения тестов «Растворение» зависят от дозировки ЛС

Таблица 3. Показатели «Идентификация» и «Количественное определение» в монографиях зарубежных фармакопей на карведилол в лекарственной форме «таблетки»**Table 3.** Identification and Assay values for carvedilol tablets in the world pharmacopeias

Показатель Value	Фармакопея Pharmacopeia				
	BP	USP	IP	ChP	JP
Идентификация Identification	ИК IR	УФ-СФМ UV-SPM	ВЭЖХ HPLC	УФ-СФМ UV-SPM	УФ-СФМ UV-SPM
	ВЭЖХ HPLC	ВЭЖХ HPLC		ВЭЖХ HPLC	
Количественное определение Assay	ВЭЖХ HPLC				
	от 95,0 до 105,0% 95.0 to 105.0%	от 90,0 до 110,0% 90.0 to 110.0%	от 90,0 до 110,0% 90.0 to 110.0%	от 90,0 до 110,0% 90.0 to 110.0%	от 95,0 до 105,0% 95.0 to 105.0%

Таблица составлена авторами / The table was prepared by the authors

Примечание. ИК – ИК-спектроскопия; ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография; УФ-СФМ – УФ-спектрофотометрия; BP – British Pharmacopoeia, 2024; USP – United States Pharmacopoeia 48–NF43, 2025; IP – Indian Pharmacopoeia, 9th ed, 2022; ChP – Chinese Pharmacopoeia, 2020; JP – Japanese Pharmacopoeia, 18th ed., 2021.

Note. IR, infrared spectroscopy; HPLC, high-performance liquid chromatography; UV-SPM, ultraviolet spectrophotometry; BP, British Pharmacopoeia, 2024; USP, United States Pharmacopoeia 48–NF43, 2025; IP, Indian Pharmacopoeia, 9th ed., 2022; ChP, Chinese Pharmacopoeia, 2020; JP, Japanese Pharmacopoeia, 18th ed., 2021.

Таблица 4. Характеристика показателя «Растворение» в монографиях зарубежных фармакопей на карведилол в лекарственной форме «таблетки»**Table 4.** Dissolution values for carvedilol tablets in the world pharmacopeias

Показатель Value	Фармакопея Pharmacopeia							
	USP			BP	IP	ChP	JP	
	Анализ проводится одним из описанных тестов One of the below tests is used						Для дозировок 10/20 мг For 10 mg / 20 mg doses	Для дозировок 1,25/2,5 мг For 1.25 mg / 2.5 mg doses
Норма Standard	Тест 1: не менее 80% через 30 мин Test 1: not less than 80% after 30 min	Тест 2: не менее 80% (Q) через 30 мин Test 2: not less than 80% (Q) after 30 min	Тест 3: не менее 80% (Q) через 30 мин Test 3: not less than 80% (Q) after 30 min	Не менее 75% (Q) через 45 мин Not less than 75% (Q) after 45 min	Не менее 70% (Q) через 30 мин Not less than 70% (Q) after 30 min	Не менее 80% через 30 мин Not less than 80% after 30 min	Не менее 80% (Q) через 30 мин Not less than 80% (Q) after 30 min	Не менее 75% (Q) через 20 мин Not less than 75% (Q) after 20 min
Метод опреде- ления количества высвобож- даемого вещества Drug release test	УФ-СФМ, pH 1,45±0,20 Лопастная мешалка UV-SPM, pH 1.45±0.20 Paddle apparatus	УФ-СФМ, pH 1,3 Лопастная мешалка UV-SPM, pH 1.3 Paddle apparatus	ВЭЖХ, УФ-детек- тор, pH 1,45 Лопастная мешалка HPLC, UV- SPM, pH 1.45 Paddle apparatus	УФ-СФМ, pH 1,5 Лопаст- ная мешалка UV-SPM, pH 1.5 Paddle apparatus	ВЭЖХ, УФ-детек- тор, pH 1,3 Лопастная мешалка HPLC, UV- SPM, pH 1.3 Paddle apparatus	УФ-СФМ, pH 1,3 Враща- ющаяся корзинка UV-SPM, pH 1.3 Basket apparatus	УФ-СФМ, pH 4,0 Лопастная мешалка UV-SPM, pH 4.0 Paddle apparatus	УФ-СФМ, pH 4,0 Лопастная мешалка UV-SPM, pH 4.0 Paddle apparatus

Таблица составлена авторами / The table was prepared by the authors

Примечание. ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография; УФ-СФМ – УФ-спектрофотометрия; BP – British Pharmacopoeia, 2024; USP – United States Pharmacopoeia 48–NF43, 2025; IP – Indian Pharmacopoeia, 9th ed, 2022; ChP – Chinese Pharmacopoeia, 2020; JP – Japanese Pharmacopoeia, 18th ed., 2021.

Note. HPLC, high-performance liquid chromatography; UV-SPM, ultraviolet spectrophotometry; BP, British Pharmacopoeia, 2024; USP, United States Pharmacopoeia 48–NF43, 2025; IP, Indian Pharmacopoeia, 9th ed., 2022; ChP, Chinese Pharmacopoeia, 2020; JP, Japanese Pharmacopoeia, 18th ed., 2021.

Таблица 5. Нормы содержания примесей в монографиях зарубежных фармакопей на карведилол в лекарственной форме «таблетки»**Table 5.** Impurity standards for carvedilol tablets in the world pharmacopeias

Контролируемые примеси <i>Specified impurities</i>	USP	BP	IP	ChP	JP
Примесь С <i>Impurity C</i>	–	≤0,02%	–	–	–
Примесь с ОВУ 1,7–1,9 <i>Impurity with TRT 1.7–1.9</i>	–	–	–	–	≤0,1%
Примесь с ОВУ 2,0–3,1 <i>Impurity with TRT 2.0–3.1</i>	–	–	–	–	≤0,4%
Любая другая примесь <i>Any other impurity</i>	≤0,2%	≤0,2%	≤0,5%	≤0,5%	≤0,1%
Сумма примесей <i>Sum of impurities</i>	≤1,0%	≤0,5%	≤2,0%	≤1,0%	≤0,6%

Таблица составлена авторами / The table was prepared by the authors

Примечание. «–» – определение не предусмотрено; ОВУ – общее время удерживания; BP – British Pharmacopoeia, 2024; USP – United States Pharmacopoeia 48–NF43, 2025; IP – Indian Pharmacopoeia, 9th ed, 2022; ChP – Chinese Pharmacopoeia, 2020; JP – Japanese Pharmacopoeia, 18th ed., 2021.

Note. –, test not provided; TRT, total retention time; BP, British Pharmacopoeia, 2024; USP, United States Pharmacopoeia 48–NF43, 2025; IP, Indian Pharmacopoeia, 9th ed., 2022; ChP, Chinese Pharmacopoeia, 2020; JP, Japanese Pharmacopoeia, 18th ed., 2021.

и различаются pH среды (1,3 или 4,0) и критерием Q / временем (80% за 30 мин или 75% за 20 мин). В монографии USP указаны три методики анализа, различающиеся как методами определения (УФ-спектрофотометрия и ВЭЖХ), так и составом среды растворения; нормативные требования к времени проведения теста и количеству высвободившегося вещества для всех методик исследования одинаковы [10].

Профиль нормируемых родственных примесей и допустимые критерии приемлемости в таблетках карведилола могут различаться в различных фармакопеях. Так, например, монографии USP, IP, ChP ограничиваются только контролем единичной примеси (специфицируемой или неспецифицируемой) и суммы примесей; монография BP дополнительно включает определение идентифицированной примеси С; контроль идентифицированных по времени удерживания примесей предусмотрен в монографии JP (табл. 5).

Максимальная терапевтическая доза карведилола может достигать 50 мг в сутки, при этом начальная доза составляет 12,5 мг 1 раз/сут. При таком режиме дозирования предел идентификации примеси должен находиться на уровне 0,2%¹⁰, что соответствует нормам, установленным монографиями BP, USP.

ВЫВОДЫ

По результатам проведенных сравнительно-аналитических исследований можно сделать следующие выводы.

1. Активная фармацевтическая субстанция «карведилол»:

- ФС.2.1.0433 Карведилол гармонизирована с требованиями монографии Ph. Eur. «Карведилол»;
- карведилол представляет собой рацемическую смесь (R/S≈ 50/50); (R)-изомер и (S)-изомер проявляют почти одинаковые активности. Анализ материалов регистрационного досье показывает, что технологический процесс производства обеспечивает получение карведилола с заданной стереохимией и практически исключает образование других стереоизомеров. Валидация процесса и периодические хиральные исследования, которые производители представляли в регистрационном досье, демонстрируют, что рацемический состав стабилен, в связи с чем отсутствует необходимость рутинного контроля изомеров;
- установлено, что все примеси относятся к технологическим;
- в монографии USP контроль примесей принципиально отличается от Ph. Eur. Так, например, монография USP предусматривает две

¹⁰ ОФС.1.1.0023 Родственные примеси в фармацевтических субстанциях и лекарственных препаратах. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

Решение Коллегии ЕЭК от 04.10.2022 № 138 «Об утверждении требований к проведению исследований (испытаний) лекарственных средств в части оценки и контроля содержания примесей».

процедуры, ориентируясь на различные пути синтеза АФС, тогда как в Ph. Eur. предусмотрена только одна методика, отличная от описанных в USP. Несмотря на то что профиль идентифицированных примесей и их нормирование отличаются в монографиях, суммарное содержание и контроль единичной неидентифицированной примеси находится на одном уровне;

- несмотря на то что в ГФ РФ методика испытания, профиль и предельные значения примесей гармонизированы с Ph. Eur./BP, при оценке документов регистрационного досье следует принимать во внимание, что профиль примесей зависит от пути синтеза и не всегда может совпадать с заявленным профилем примесей ГФ РФ (Ph. Eur.).
2. Лекарственный препарат «Карведилол»:
- согласно Решению Коллегии ЕЭК № 151 применение единственного метода иденти-

фикации, обладающего специфичностью (ИК-спектроскопия), достаточно для подтверждения подлинности, несмотря на то что монография BP предписывает дополнительный метод для определения подлинности наряду с методом ИК-спектроскопии;

- несмотря на выявленные различия по показателю «Растворение», в нормативных требованиях и испытаниях в средах с разным значением pH (1,3–1,5 или 4,0), согласно литературным источникам, показана относительная биоэквивалентность ЛС;
- согласно данным регистрационных досье и литературным источникам сведения о продуктах деградации не приводятся и все примеси относятся к технологическим. В связи с этим для готовой лекарственной формы целесообразно устанавливать контроль в отношении «любой другой единичной примеси» и «суммарное содержание примесей».

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Талицкий КА, Булкина ОС, Карпов ЮА. Бета-адреноблокаторы в терапии артериальной гипертензии: в прошлом или в будущем? Фокус на карведилол. *PMЖ*. 2010;18(22):1343–7. Talitsky KA, Bulkina OS, Karpov YuA. Beta-blockers in the treatment of arterial hypertension: past or future? Focus on carvedilol. *RMJ*. 2010;18(22):1343–7 (In Russ.). EDN: [PRNPJZ](#)
2. Ливенцева ММ. Бета-адреноблокаторы в кардиологии. Роль карвелэнда в лечении основных кардиологических заболеваний. *Медицинские новости*. 2021;(11):47–9. Liventseva MM. Beta blockers in cardiology. Role of carvedilol in treatment of basic cardiological diseases. *Medical News*. 2021;(11):47–9 (In Russ.). EDN: [RTOODJ](#)
3. Зарудий ФС, Гарифуллин БН, Закирова АН. Особенности структуры и действия карведилола. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2010;73(1):40–3. Zarudii FS, Garifullin BN, Zakirova AN. Features of the structure and activity of carvedilol. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2010;73(1):40–3 (In Russ.). EDN: [TNIJZZ](#)
4. Карцова ЛА, Обьедкова ЕВ, Протасова ИД. Разделение энантиомеров нестероидных противовоспалительных средств и бета-блокаторов в условиях высокоэффективной жидкостной хроматографии. *Сорбционные и хроматографические процессы*. 2013;13(3):257–65. Kartsova LA, Obedkova EV, Protasova ID. Enantioseparation of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and β -blockers by high-performance thin-layer chromatography. *Sorption and Chromatography Processes*. 2013;13(3):257–65 (In Russ.). EDN: [QOXEBB](#)
5. Сергеев БМ, Михалев СП, Морозов ЮН и др. Криомодификация лекарственных веществ: микронизированная аморфная форма карведилола. *Вестник Московского университета. Серия 2: Химия*. 2010;51(6):440–4. EDN: [OGCKPR](#). Sergeev BM, Mikhalev SP, Morozov YuN, et al. Cryomodification of drugs: micronized amorphous state of carvedilol. *Moscow University Chemistry Bulletin*. 2010;65(6):366–9. <https://doi.org/10.3103/S0027131410060064>
6. Попова МИ, Кобелева ТА, Сичко АИ. Спектрофотометрическое исследование карведилола в лекарственном препарате, приготовленном на аквакомплексе глицеролиата титана. *Аспирантский вестник Поволжья*. 2022;22(2):67–72. Popova MI, Kobeleva TA, Sichko AI. Spectrophotometric analysis of carvedilol in a medication based on aquacomplex of titanium glycerosolvate. *Aspirantskiy Vestnik Povolzhya*. 2022;22(2):67–72 (In Russ.). <https://doi.org/10.55531/2072-2354.2022.22.2.67-72>
7. Попова МИ. Основные методы контроля качества лекарственных препаратов бета-адреноблокаторов и применение спектрофотометрии в анализе мазей антиангиогенного действия на основе тизоля геля (обзор). *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2024;27(1):47–54. Popova MI. Main methods of quality control of beta-blocker drugs and application of spectrophotometry in the analysis of antiangiogenic ointments on tizol gel (Review). *Problems of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry*. 2024;27(1):47–54 (In Russ.). <https://doi.org/10.29296/25877313-2024-01-06>
8. Зуев АП, Садчикова НП, Тюляев ИИ и др. Разработка состава и технологии таблеток карведилола. *Химико-фармацевтический журнал*. 2003;37(11):29–33. EDN: [SVZPSR](#). Zuev AP, Sadchikova NP, Tyulyaev II, et al. Development of the composition and production technology of carvedilol tablets. *Pharm Chem J*. 2003;37(11):29–33. <https://doi.org/10.1023/B:PHAC.0000016071.91002.22>
9. Онучак ЛА, Васильева МВ, Кудашкина ЕВ, Кураева ЮГ. Колоночная и тонкослойная жидкостная хроматография гипотензивных лекарственных средств: каптоприл, карведилол, бисопролол, атенолол и амлодипин. *Сорбционные и хроматографические процессы*. 2012;12(3):355–62. Onuchak LA, Vasileva MV, Kudashkina EV, Kuraeva JuG. Column and thin-layer liquid chromatography of antihypertensive drugs captopril, carvedilol, bisoprolol, atenolol, and amlodipine. *Sorption and Chromatography Processes*. 2012;12(3):355–62 (In Russ.). EDN: [OZMANF](#)
10. Попова МИ, Кобелева ТА, Сичко АИ. Рассмотрение кинетики высвобождения карведилола и небивалола из мазей для лечения гемангиом. *Проблемы современной науки и образования*. 2022;(2):74–8. Popova MI, Kobeleva TA, Sichko AI. Review of the release kinetics of carvedilol and nebivolol from ointments for the treatment of hemangiomas. *Problems of Modern Science and Education*. 2022;(2):74–8 (In Russ.). EDN: [KVLRFJL](#)

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *А.И. Беланова* – систематизация и анализ нормативных документов, написание текста рукописи; *Е.В. Ланкина* – участие в обсуждении материалов и написании текста рукописи; *А.А. Таранова* – сбор, анализ и интерпретация данных литературы, составление табличного материала.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Alla I. Belanova* systematized and analyzed regulatory documents and drafted the manuscript. *Ekaterina V. Lankina* participated in the discussion and manuscript drafting. *Anastasia A. Taranova* collected, analyzed, interpreted literature and drafted the tables.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Беланова Алла Ивановна / Alla I. Belanova

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7593-2860>

Ланкина Екатерина Владимировна / Ekaterina V. Lankina

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6044-256X>

Таранова Анастасия Александровна / Anastasia A. Taranova

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-5484-3154>

Поступила 30.09.2025

После доработки 19.01.2026

Принята к публикации 11.02.2026

Received September 30, 2025

Revised January 19, 2026

Accepted February 11, 2026