

Xây dựng quy trình định lượng ketoconazol trong phức hợp ketoconazol-hydroxypropyl- β -cyclodextrin bằng phổ UV-Vis

Phùng Đức Truyền*, Nguyễn Thị Hương và Trần Thanh Thảo
Trường Đại học Quốc tế Hồng Bàng

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Để phù hợp với định lượng ketoconazol (KTZ) trong phức bao, tiến hành xây dựng quy trình định lượng KTZ bằng phổ UV-Vis. **Vật liệu và phương pháp:** KTZ chuẩn, phức bao KTZ-HP β CD. Xây dựng và thẩm định quy trình định lượng KTZ trong phức bao KTZ-HP β CD bằng phương pháp đo phổ UV-Vis. **Kết quả:** Quy trình định lượng đạt tính tương thích hệ thống RSD (%) = 0.098 2%, giới hạn phát hiện (LOD): 0.6389 g/mL, giới hạn định lượng (LOQ): 1.936 g/mL, độ chính xác RSD = 0.593 < 2%, độ đúng nằm trong khoảng 95-105%. **Kết luận:** Phương pháp đo phổ hấp thụ UV-Vis phù hợp để định lượng KTZ trong phức bao KTZ-HP β CD.

Từ khóa: Ketoconazol (KTZ), hydroxypropyl- β -cyclodextrin (HP β CD), UV-Vis, hấp thụ (A)

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ketoconazol (KTZ), một dẫn xuất của nhóm imidazol là thuốc kháng nấm phổ rộng, có tác dụng trên nhiều loại vi nấm gây bệnh, tuy nhiên KTZ thuộc nhóm II trong hệ thống phân loại sinh dược học, thực tế không tan trong nước, dễ tan trong methylen chlorid, tan trong methanol, ít tan trong ethanol 96 % [1-4], do đó không đủ nồng độ thuốc tại nơi hấp thụ nên hiệu lực điều trị bị hạn chế.

Đã có rất nhiều phương pháp để cải thiện hoặc làm tăng độ tan trong nước của các chất kém tan như đồng kết tủa, phân tán rắn, dùng hỗn hợp dung môi... Trong các phương pháp này, dùng các dẫn xuất của cyclodextrin làm phức hợp bao để làm tăng độ hòa tan trong nước thường được sử dụng [5], đặc biệt với các chất có nhiều gốc kỵ nước như KTZ khi điều chế dưới dạng thuốc cần thấm qua các lớp của da do cyclodextrin chỉ bao một phần gốc kỵ nước tạo thành phức có một phần thân nước và một phần thân dầu. Tuy nhiên khi các gốc hoạt động hóa học được bao trong phức hợp sẽ làm giảm độ đặc hiệu của các phương pháp kiểm nghiệm.

Dược điển Việt Nam V hướng dẫn định lượng KTZ

Tác giả liên hệ: TS. Phùng Đức Truyền

Email: truyenpd2@hiu.vn

nguyên chất bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế có thể sẽ không phù hợp trong trường hợp một phần phân tử KTZ nằm trong phức bao [6].

Để phù hợp và thuận tiện trong nghiên cứu làm tăng độ tan bằng phương pháp tạo phức bao đối với KTZ ứng dụng trong bào chế thuốc, chúng tôi tiến hành xây dựng quy trình định lượng ketoconazol trong phức hợp ketoconazol-hydroxypropyl- β -cyclodextrin (KTZ-HP β CD) bằng phổ hấp thụ UV-Vis.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Quy trình định lượng ketoconazol trong phức hợp KTZ-HP β CD bằng phổ UV-Vis.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Hóa chất, nguyên liệu, trang thiết bị

Hóa chất, nguyên liệu: Ketoconazol chuẩn (99.36% Viện kiểm nghiệm thuốc Trung ương), hydroxypropyl- β -cyclodextrin (HP β CD) (KLEPTOSE® HP, Roquette Pháp), phức hợp KTZ-HP β CD, HCl (Trung Quốc), một số dung môi dùng cho phân tích, kiểm nghiệm.

Bảng 1. Danh mục máy, thiết bị

Tên thiết bị	Mã số	Nguồn gốc
Cân phân tích (6 số lẻ)	Sartorius CPA224S	Đức
Máy khuấy từ có điều nhiệt	Stuart CB162	Anh
Máy cô quay	Büchi R210S	Thụy Sĩ
Máy quang phổ UV-Vis	Shimadzu UV-1800	Nhật
Máy lắc rung Tủ sấy chân không	Jeiotech SI600 Jeiotech OV-12/TRP-6	Hàn Quốc Hàn Quốc

2.2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.2.1. Điều chế mẫu thử

Điều chế phức hợp KTZ-HP β CD: cân KTZ, HP β CD theo tỷ lệ mol 1:1, trộn đều thành hỗn hợp bột, cho vào bình cầu chứa nước cất, khuấy hồi lưu, thêm từng giọt HCl 0.1 N đến khi dung dịch trong suốt, khuấy hồi lưu 400 vòng/phút ở nhiệt độ phòng trong 6 giờ, để yên trong 12 giờ. Dung dịch được cô quay ở nhiệt độ 60 °C dưới áp suất giảm, sấy ở 60 °C dưới áp suất giảm đến độ ẩm 5%, tán thành bột mịn.

Đánh giá sự hình thành phức bằng phổ cộng hưởng từ hạt nhân (¹H-NMR): ¹H-NMR của KTZ và phức KTZ-HP β CD được đo trong dung môi D₂O, tần số đo 500 MHz, T = 300 K

Độ tinh khiết của phức KTZ-HP β CD (tỷ lệ tạo phức) tính từ kết quả của công thức đo phổ hấp thụ UV-Vis.

2.2.2.2. Xây dựng quy trình định lượng KTZ trong phức KTZ-HP β CD

Chuẩn bị mẫu:

Mẫu chuẩn: cân chính xác khoảng 5 mg ketoconazol chuẩn, cho vào bình định mức 50 mL, lắc đều, thêm 35 mL dung dịch HCl 0.1 N, lắc đều đến khi tan hoàn toàn, thêm dung dịch HCl 0.1 N đến vạch, lắc đều (dung dịch có nồng độ khoảng 100 μ g/mL). Lấy 1 mL pha trong bình định mức 10 mL, dung dịch có nồng độ khoảng 10 g/mL).

Mẫu thử: cân chính xác một lượng phức KTZ-HP β CD tương ứng với khoảng 5 mg KTZ cho vào bình định mức 10 mL, thêm 7 mL nước cất nóng, lắc đều đến khi phức tan hết, để nguội, thêm nước cất đến vạch, lắc đều, lọc qua màng lọc 0.45 μ m. Lấy chính xác 1 mL dịch lọc trên, cho vào bình định mức 50 mL, thêm 35 mL dung dịch HCl 0,1 N lắc đều, thêm dung dịch HCl 0.1 N đến vạch, lắc đều (dung dịch có nồng độ quy về ketoconazol khoảng 10 μ g/mL).

Dung dịch HP β CD: cân chính xác khoảng 19.4 mg HP β CD (tương ứng với lượng phức KTZ-HP β CD chứa khoảng 5 mg ketoconazol), cho vào bình định mức 10 mL, thêm 7 mL nước cất nóng, lắc đều đến khi tan hết, để nguội, thêm nước cất đến vạch, lắc đều, lọc qua màng lọc 0.45 μ m. Lấy chính xác 1 mL dịch lọc trên cho vào bình định mức 50 mL, thêm 35 mL dung dịch HCl 0.1 N lắc đều, thêm dung dịch HCl 0.1 N đến vạch, lắc đều.

Tiến hành: Đo độ hấp thụ phổ UV-Vis của mẫu chuẩn, mẫu thử, dung dịch HP β CD tại bước sóng 242 \pm 1 nm, dùng dung dịch HCl 0.1 N làm mẫu trắng. Phép thử chỉ có giá trị khi độ hấp thụ của dung dịch HP β CD tại bước sóng 242 \pm 1 nm phải nằm trong khoảng \pm 0.001.

Tính kết quả: Độ tinh khiết của phức KTZ-HP β CD tính theo chế phẩm hiện trạng được tính theo công thức:

$$X\% = \frac{A_t}{A_c} \times C_c \times 50 \times 10 \times \frac{1}{1000} \times \frac{100}{P} \quad (1)$$

Trong đó:

X%: hàm lượng KTZ trong phức KTZ-HP β CD.

A_t: độ hấp thụ của mẫu thử tại bước sóng 242 \pm 1 nm.

A_c: độ hấp thụ của mẫu chuẩn tại bước sóng 242 \pm 1 nm.

C_c: nồng độ của mẫu chuẩn (μ g/mL)

P: lượng phức cân (mg).

Đánh giá quy trình:

Tính tương thích hệ thống: Tiến hành 6 lần đo độ hấp thụ mẫu chuẩn ketoconazol nồng độ khoảng 10 g/mL. Ghi lại độ hấp thụ và phổ UV-Vis. Yêu cầu: giá trị RSD < 2%.

Tính chọn lọc: Quét phổ tử ngoại (200 - 400 nm) của mẫu chuẩn, mẫu thử và dung dịch HP β CD.

Yêu cầu:

- Mẫu thử phải có phổ hấp thụ tử ngoại và bước sóng hấp thụ cực đại (242 \pm 1 nm) giống mẫu chuẩn.

- Dung dịch HPβCD không có bước sóng hấp thụ cực đại tại 242 ± 1 nm.

Khoảng tuyến tính: Chuẩn bị một dãy dung dịch chuẩn có nồng độ từ 5 g đến 50 g. Tiến hành đo độ hấp thụ các dung dịch chuẩn ở bước sóng 242 ± 1 nm. Mỗi mức nồng độ đo 3 lần, lấy giá trị trung bình. Tính hệ số tương quan R và thiết lập phương trình hồi quy tuyến tính giữa nồng độ và độ hấp thụ. Sử dụng trắc nghiệm F (F test, phân phối Fischer) để đánh giá tính tương thích của phương trình hồi quy. Sử dụng trắc nghiệm t (t test, phân phối Student) để kiểm tra ý nghĩa của các hệ số B_i trong phương trình hồi quy.

Yêu cầu:

- Hệ số tương quan R giữa nồng độ và độ hấp thụ phải lớn hơn 0.990.
- Trắc nghiệm tính tương thích của phương trình hồi qui bằng trắc nghiệm Fisher.
- Kiểm tra ý nghĩa của các hệ số B_i bằng trắc nghiệm "T" (test student).

Giới hạn phát hiện (LOD) và giới hạn định lượng (LOQ): được tính toán dựa vào phương trình hồi qui tuyến tính và độ lệch chuẩn của phép đo độ hấp thụ phổ UV-Vis.

Độ chính xác: Chuẩn bị 6 dung dịch mẫu thử và đo độ hấp thụ tại bước sóng 242 ± 1 nm. Tính độ tinh khiết của phức KTZ-HPβCD.

Yêu cầu: độ lệch chuẩn tương đối của 6 lần đo ≤ 2%.

Độ đúng: Chuẩn bị mẫu thử: pha 9 dung dịch mẫu thử phức KTZ-HPβCD có nồng độ KTZ khoảng 10

g/mL. Đo độ hấp thụ ở bước sóng 242 ± 1 nm, xác định nồng độ KTZ.

Thêm ketoconazol chuẩn vào mẫu thử:

- 3 mẫu đầu thêm 80% KTZ so với lượng KTZ có trong mẫu.
- 3 mẫu tiếp thêm 100% KTZ so với lượng KTZ có trong mẫu.
- 3 mẫu sau thêm 120% KTZ so với lượng KTZ có trong mẫu.

Tiến hành đo phổ UV-Vis ở bước sóng 242 ± 1 nm, ghi nhận kết quả.

Yêu cầu: tỷ lệ phục hồi nằm trong khoảng 90-110%.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Điều chế phức ketoconazol-hydroxypropyl-β-cyclodextrin (KTZ-HPβCD)

Điều chế phức hợp KTZ-HPβCD bằng phương pháp đồng bay hơi dung môi. Tỷ lệ mol giữa KTZ và HPβCD được tính từ đồ thị pha hòa tan có dạng A_L do đó tỷ lệ mol tạo phức là 1:1.

Đánh giá sự hình thành phức bằng phổ cộng hưởng từ hạt nhân (¹H-NMR): Phổ ¹H-NMR của phức hợp KTZ-HPβCD cho thấy sự dịch chuyển từ trường lên (6.95-7.35 ppm) đã chứng minh sự tương tác thực sự giữa vòng benzen của KTZ với HPβCD, chứng minh phức bao đã được điều chế.

Độ tinh khiết của phức KTZ-HPβCD (tỷ lệ tạo phức) tính từ kết quả của công thức (1): 96.57%.

3.2. Xây dựng quy trình định lượng KTZ trong phức KTZ-HPβCD

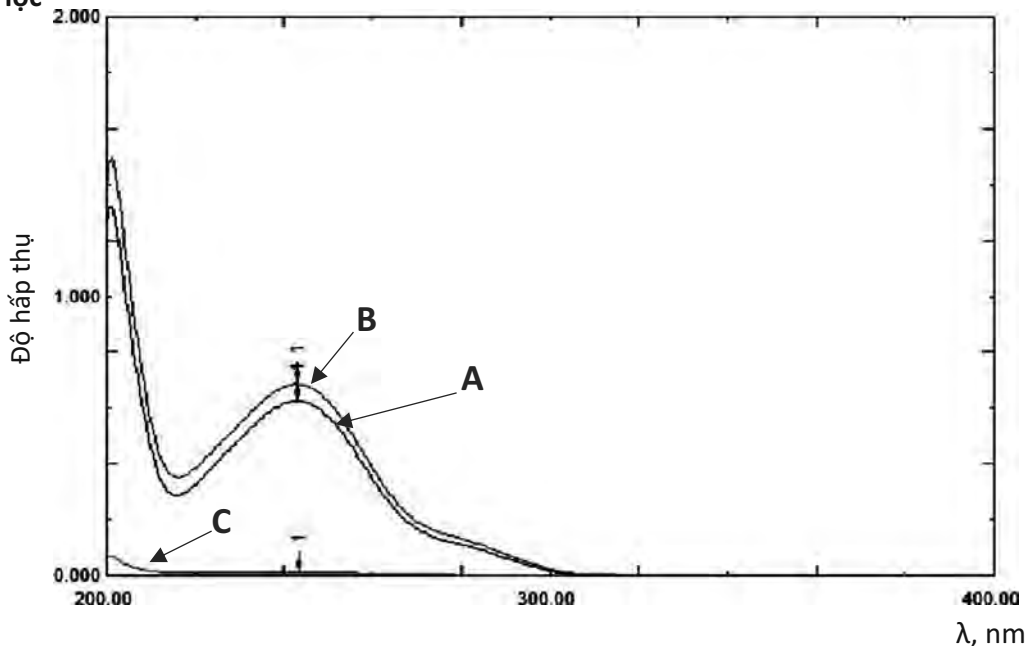
Tính tương thích hệ thống

Bảng 2. Kết quả tính tương thích hệ thống

STT	Mẫu	Độ hấp thụ (A)	Sử lý kết quả
01	M1	0.836	\bar{X} : 0.837 SD: 0.00082 RSD(%): 0.098 < 2%
02	M2	0.837	
03	M3	0.838	
04	M4	0.838	
05	M5	0.837	
06	M6	0.838	

Quy trình định lượng ketoconazol bằng phương pháp đo phổ hấp thụ UV-Vis đạt tính tương thích hệ thống với độ lệch chuẩn tương đối RSD (%) = 0.098 < 2%.

Tính chọn lọc



Hình 1. Phổ đồ UV-Vis của ketoconazol (A), phức KTZ-HPβCD (B) và HPβCD (C) (Trục hoành: bước sóng, trục tung: độ hấp thụ)

Trên phổ đồ ketoconazol và phức KTZ-HPβCD có bước sóng hấp thụ cực đại tại bước sóng $\lambda = 242 \pm 1$

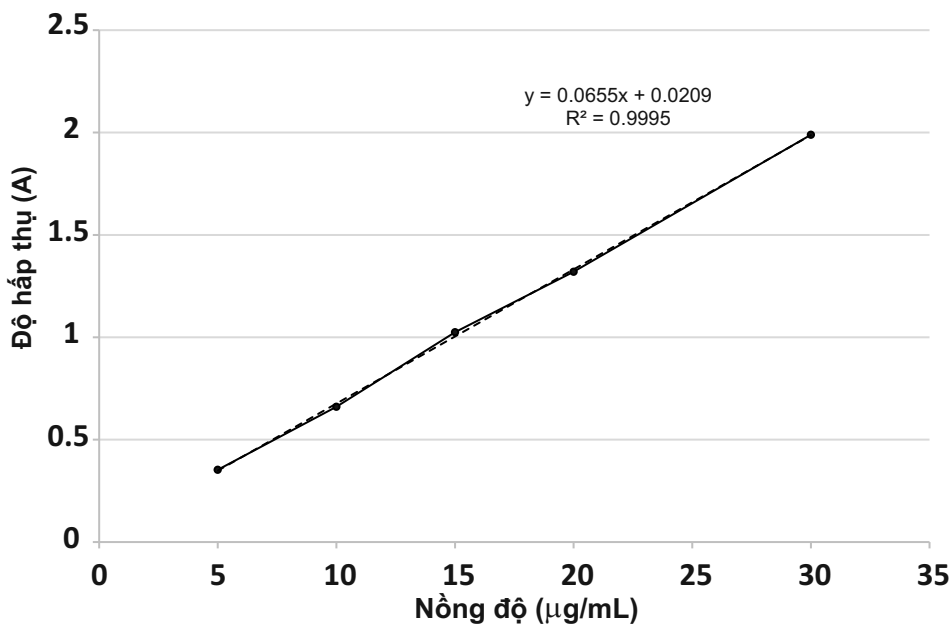
nm, HPβCD không có đỉnh hấp thụ cực đại ở vùng bước sóng này. Quy trình định lượng đạt độ đặc hiệu.

Khoảng tuyến tính

Bảng 3. Sự tương quan giữa nồng độ và độ hấp thụ phổ UV-Vis của dung dịch ketoconazol chuẩn

Mẫu chuẩn	1	2	3	4	5
Nồng độ (μg/mL)	5	10	15	20	30
Độ hấp thụ	0.353	0.661	1.025	1.32	1.989

Đồ thị mối tương quan giữa nồng độ và độ hấp thụ phổ UV-Vis:



Hình 2. Đồ thị biểu diễn mối tương quan giữa nồng độ (g/mL) và độ hấp thụ (A) phổ UV-Vis của ketoconazol trong dung dịch chuẩn

Trắc nghiệm tính tương thích của phương trình hồi qui bằng trắc nghiệm Fisher:

$F = 5711.765 > F_{(0.05;1,3)} = 10.128$: Phương trình hồi qui tương thích

Kiểm tra ý nghĩa của các hệ số B_i bằng trắc nghiệm "T" (test student):

$t_0 = 1.324 < t_{0.05} = 3.182$: Hệ số B_0 không có ý nghĩa
 $t = 75.576 > t_{0.05} = 3.182$: Hệ số B có ý nghĩa

Phương trình hồi qui tuyến tính: $\hat{y} = 0.0655x$ với $R^2 = 0.9995$

Giới hạn phát hiện (LOD) và giới hạn định lượng (LOQ):

Giới hạn phát hiện: $LOD = 3.3/S = 3.3 \cdot 0.016683/0.0655 = 0.8405 \text{ g/mL}$

Giới hạn định lượng: $LOQ = 10/S = 10 \cdot 0.016683/0.0655 = 2.547 \text{ g/mL}$

Độ chính xác:

Bảng 4. Độ chính xác của quy trình định lượng KTZ trong phức KTZ-HPβCD

n	Độ hấp thụ (A)	Hàm lượng	Sử lý kết quả
1	0.628	23.752	Số lần thực nghiệm n = 6 $\bar{X} = 0.635$ SD = 0.0038 RSD = 0.593 Khoảng tin cậy: $\mu = 0.635 \pm 0.0039$
2	0.635	24.017	
3	0.636	24.054	
4	0.639	24.168	
5	0.637	24.092	
6	0.636	24.054	

Hàm lượng trung bình: $\hat{y} = 0.0655x \leftrightarrow x = 0.635/0.0655 = 9.695 \pm 0.0039 \text{ g/mL}$

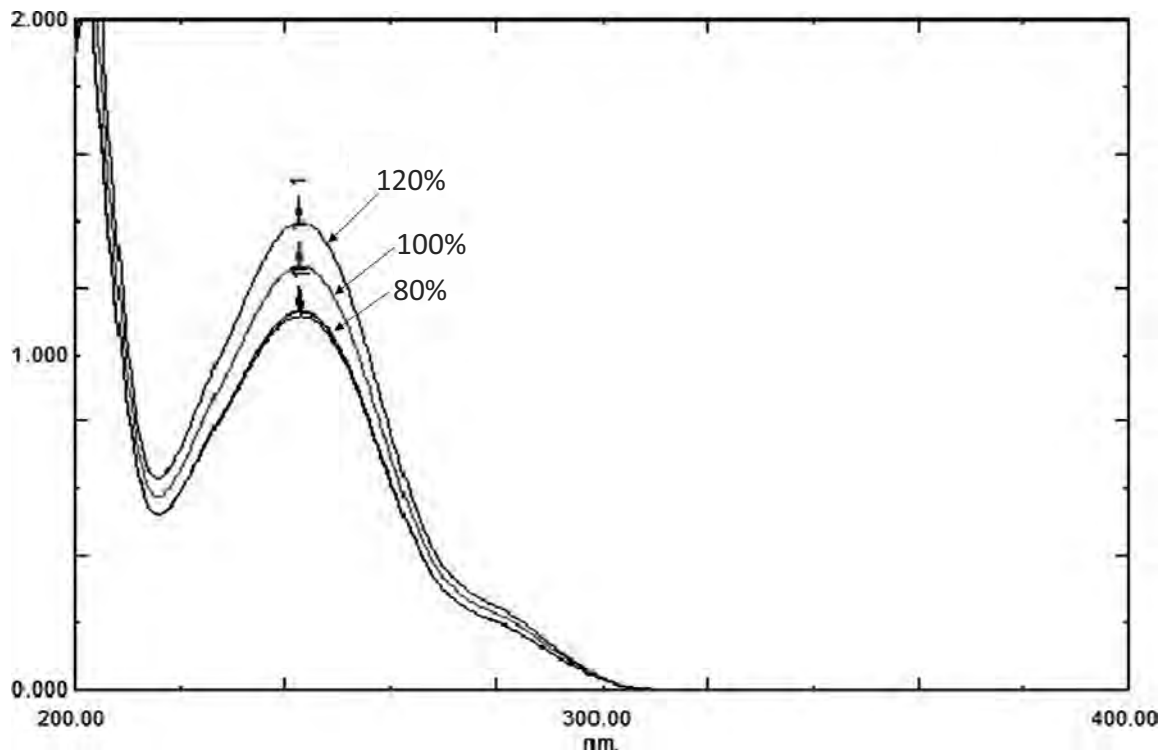
RSD = 0.593 < 2% quy trình định lượng đạt độ chính xác.

Độ đúng:

Bảng 5. Kết quả thẩm định độ đúng của quy trình định lượng KTZ trong phức KTZ- HPβCD bằng phổ UV-Vis

Mức % thêm vào	Mẫu	Lượng cân KTZ-HPβCD (mg)	Lượng KTZ trong KTZ- HPβCD (μg/mL)	KTZ chuẩn thêm vào (mg)	Độ hấp thụ $242 \pm 1 \text{ nm}$	KTZ chuẩn tìm lại (μg/mL)	Tỷ lệ phục hồi (%)	Tỷ lệ phục hồi (%) trung bình
	1	20	9.649	4.0	1.130	17.252	95.038	
80	2	18.9	9.634	3.8	1.115	17.023	97.228	96.38
	3	19.1	9.634	3.9	1.126	17.191	96.888	
	4	19.1	9.573	5.0	1.261	19.252	96.794	
100	5	19.3	9.588	5.0	1.263	19.282	96.947	96.76
	6	19.2	9.435	5.1	1.263	19.282	96.542	
	7	19.3	9.328	6.2	1.397	21.328	101.695	
120	8	19.1	9.298	6.1	1.396	21.313	101.824	101.43
	9	18.8	9.176	6.4	1.300	21.267	100.763	

Tỷ lệ phục hồi ở cả 3 mức nồng độ nằm trong khoảng 95-105%: quy trình định lượng ketoconazol trong phức KTZ- HPβCD đạt tiêu chuẩn về độ đúng theo qui định.



Hình 3. Biểu đồ đại diện phổ hấp thụ phổ UV-Vis thử độ đúng ở 3 mức nồng độ chuẩn thêm vào: 80%; 100% và 120% (Trục hoành: bước sóng, trục tung: độ hấp thụ)

4. BÀN LUẬN

Quy trình định lượng ketoconazol trong phức KTZ-HP β CD bằng phương pháp đo phổ hấp thụ UV-Vis đạt các tiêu chuẩn về tính tương thích hệ thống, tính chọn lọc, tính tuyến tính, độ chính xác, độ đúng. Đối với KTZ trong nghiên cứu này thì gốc benzyl đã được bao trong khoang kỵ nước của HP β CD, tuy nhiên đỉnh hấp thụ cực đại và tín hiệu của phức KTZ-HP β CD rất rõ ở khoảng bước sóng 242 ± 1 nm, phù hợp với bước sóng cực đại của KTZ chuẩn. HP β CD trong phức KTZ-HP β CD không có đỉnh hấp thụ cực đại ở bước sóng hấp thụ của KTZ nên không ảnh hưởng đến phương pháp và kết quả đo. Từ kết quả này có thể sử dụng phương pháp đo quang phổ UV-Vis để định lượng KTZ trong phức bao. Hiện nay, định lượng KTZ có nhiều phương pháp khác nhau. Phương pháp định lượng KTZ bằng chuẩn độ đo điện thế quy định tại Dược điển Việt Nam V, kết quả phụ thuộc rất nhiều vào các bước pha dung dịch chuẩn độ, cách tiến hành, xác định điểm tương đương và thao tác của kỹ thuật viên, ngoài ra, phương pháp này cũng tốn nhiều thời gian để hoàn thành một mẫu định lượng [6]. Phương pháp cộng chuẩn tín hiệu phân tích thực

(NASSAM) tốn nhiều thời gian và phụ thuộc vào kinh nghiệm của kỹ thuật viên [7]. Đối với phương pháp đo phổ hấp thụ UV-Vis tương đối đơn giản [8, 9], hiện nay máy đo quang phổ UV-Vis được trang bị ở hầu hết các phòng nghiên cứu. Do đó, đây là một trong những phương pháp định lượng đơn giản và phù hợp để áp dụng trong nghiên cứu phát triển thuốc. Hạn chế lớn nhất của phương pháp là không thể áp dụng với những chất không có phổ hấp thụ UV cực đại hoặc phổ hấp thụ UV không rõ nằm trong vùng UV-Vis.

5. KẾT LUẬN

Đề tài đã được thực hiện theo các mục tiêu đề ra và đạt được các kết quả sau: Xây dựng và thẩm định quy trình định lượng ketoconazol trong phức ketoconazol-hydroxypropyl- β -cyclodextrin bằng phương pháp đo phổ hấp thụ UV-Vis được tiến hành theo hướng dẫn của ICH Q2/R2 (2023) đạt yêu cầu với tính tương thích hệ thống RSD (%) = 0.098 %, tính chọn lọc/đặc hiệu, giới hạn phát hiện (LOD): 0.8405 g/mL, giới hạn định lượng (LOQ): 2.547 g/mL, độ chính xác RSD = 0.593 < 2%, độ đúng nằm trong khoảng 95-105%. Với kết

quả này, phương pháp đo phổ hấp thụ UV-Vis hoàn toàn có thể áp dụng để định lượng KTZ tự do hoặc trong phức bao KTZ-HP β CD trong nghiên cứu phát triển thuốc.

LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu này được Trường Đại học Quốc tế Hồng Bàng cấp kinh phí thực hiện với mã số đề tài GVTC 17.07.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] P. Chakravarty and K. Nagapudi, "The importance of water-solid interactions in small molecule drug development: An industry perspective", *Trends in Analytical Chemistry* 140, 2021, <https://doi.org/10.1016/j.trac.2021.116276>.
- [2] V. A. Saharan, V. Kukkar, M. Kataria, M. Gera and P. K Choudhury, "Dissolution Enhancement of Drugs. Part I: Technologies and Effect of Carriers", *International Journal of Health Research*, 2(2), pp.107-124 (e222p3-20), 2009.
- [3] V. J.Gharamaleki, A. Jouyban, H. Zhao, F. Martinez and Elaheh Rahimpour, "Solubility study of ketoconazole in propylene glycol and ethanol mixtures at different temperatures: A laser monitoring method", *Journal of Molecular Liquids* 337, 2021, <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2021.116060>.
- [4] Bộ Y tế, *Dược thư quốc gia Việt Nam*. Hà Nội: Nhà xuất bản Y học, tr.861-865, 2018.
- [5] K. M. Sahu, S. Patra and S. K. Swain, "Host-guest drug delivery by β -cyclodextrin assisted polysaccharide vehicles: A review", *International Journal of Biological Macromolecules* 240, 2023, <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.124338>.
- [6] Bộ Y tế, *Dược điển Việt Nam V*. Hà Nội: Nhà xuất bản Y học, tr.537-541; PL 1.12, tr.PL18-PL19, 2017.
- [7] A. Shayanfar and A. Jouyban, "Physicochemical characterization of a new cocrystal of ketoconazole", *Powder Technology*, 262, pp.242-248, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2014.04.072>.
- [8] F. Keramatnia, A. Jouyban, H. Valizadeh, A. Delazarand A. Shayanfar, "Ketoconazole ionic liquids with citric and tartaric acid: Synthesis, characterization and solubility study", *Fluid Phase Equilibria*, 425, pp.108-113, 2016, <http://dx.doi.org/10.1016/j.fluid.2016.05.016>.
- [9] S. Zadaliasghar, A. Jouyban, F. Martinez, M. B.Jalali and E. Rahimpour, "Solubility of ketoconazole in the binary mixtures of 2-propanol and water at different temperatures", *Journal of Molecular Liquids* 300, 2020, <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2019.112259>.

Development of a procedure for quantitative of ketoconazole in the ketoconazole-hydroxypropyl- β -cyclodextrin complex by UV-Vis spectroscopy

Phung Duc Truyen, Nguyen Thi Huong and Tran Thanh Thao

ABSTRACT

Introduction: To be suitable for quantifying ketoconazole (KTZ) in the inclusion complex, build a process to quantify KTZ using UV-Vis spectroscopy. Materials and methods: Standard KTZ, KTZ-HP β CD inclusion complex. Develop and validate the KTZ quantification process in the KTZ-HP β CD inclusion complex using UV-Vis spectroscopy. Results: The quantification procedure achieved system compatibility RSD (%) = 0.098 2%, limit of detection (LOD): 0.6389 g/mL, limit of quantification (LOQ): 1.936 g /mL , RSD

repeatability = 0.593 < 2%, accuracy is in the range of 95-105%. Conclusion: The UV-Vis absorption spectroscopy method is suitable to quantify KTZ in the KTZ-HP β CD envelope complex.

Keywords: Ketoconazol (KTZ), hydroxypropyl- β -cyclodextrin (HP β CD), UV-Vis, absorption (A)

Received: 13/06/2024

Revised: 10/09/2024

Accepted for publication: 12/09/2024