

М.И. Попова, Т.А. Кобелева, А.И. Сичко, Е.М. Шаповалова
ПРИМЕНЕНИЕ СПЕКТРОФОТОМЕТРИИ
ДЛЯ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ МЕТОПРОЛОЛА
В НОВОМ ЛЕКАРСТВЕННОМ ПРЕПАРАТЕ «МЕТОПРОЛОЗОЛЬ»
 ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет»
 Минздрава России, г. Тюмень

Цель исследования: разработать способ анализа метопролола методом спектрофотометрии в новом лекарственном препарате «Метопролозол», изготовленном на основе титансодержащего гидрофильного геля «Тизоль».

Материал и методы. При проведении анализа использовали субстанцию метопролола тартрата (Индия), гель «Тизоль» (ООО «Олимп»), мазь «Метопролозол», содержащую 0,5% бета-блокатора. Исследование осуществляли методом спектрофотометрии с помощью прибора СФ-2000 (ООО «ОКБ Спектр»). Валидационную оценку методики проводили по показателям: специфичность, линейность, прецизионность, правильность.

Результаты и обсуждение. Анализ метопролола целесообразно проводить при длине волны 276 нм, чувствительность метода равна 4,545 мкг/мл. Результаты исследования показали, что масса метопролола в мази находится в пределах 0,0492–0,0528 г, допустимых для мягких лекарственных форм, в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 751н от 26.10.2015.

Заключение. В результате эксперимента подобраны оптимальные условия реализации спектрофотометрического метода анализа, на основании этого разработан и предложен способ количественного определения метопролола в мази «Метопролозол» с ошибкой, не превышающей $\pm 1,90\%$.

Ключевые слова: метопролол, гель «Тизоль», спектрофотометрия, валидация, количественное определение.

M.I. Popova, T.A. Kobeleva, A.I. Sichko, E.M. Shapovalova
APPLICATION OF SPECTROPHOTOMETRY
FOR THE QUANTITATIVE DETERMINATION OF METOPROLOL
IN THE NEW DRUG «METOPROLOZOL»

Purpose: to develop a method of metoprolol analysis by spectrophotometry in a new drug «Metoprolazol» made on the basis of titanium-containing hydrophilic gel «Tizol».

Material and methods. Metoprolol tartrate substance (India), «Tizol» gel (Olimp Ltd.), «Metoprolazol» ointment containing 0.5% beta-blocker were used for the analysis. The study was performed by spectrophotometry using SF-2000 device (OKB Spectr LLC). Validation of the technique was performed according to the following parameters: specificity, linearity, precision, correctness.

Results and discussion. It is reasonable to analyze metoprolol at a wavelength of 276 nm, the sensitivity of the method is 4.545 $\mu\text{g/ml}$. The results showed that the mass of metoprolol in the ointment is within 0.0492–0.0528 g, allowed according to the regulatory documentation for soft dosage forms (order of the Ministry of Health of the Russian Federation № 751n of 26.10.2015).

Conclusions. As a result of the experiment, optimal conditions for the spectrophotometric method of analysis were selected, based on which the method of quantitative determination of metoprolol in the ointment «Metoprolazol» with an error not exceeding $\pm 1.90\%$ was developed and proposed.

Key words: metoprolol, gel «Tizol», spectrophotometry, validation, pharmaceutical analysis.

Метопролол как селективный β_1 -адрено-блокатор, известный своим широким спектром действия, в настоящее время изучается в качестве фармакологически активного вещества для лечения гиперплазии сосудов у детей [1,5,6]. Предложенная нами мазь «Метопролозол», изготовленная на основе геля «Тизоль», может быть рекомендована в терапии доброкачественных опухолей врожденного генеза [2].

Цель исследования заключалась в разработке спектрофотометрического способа анализа метопролола в новом лекарственном препарате, изготовленном на основе титансодержащего геля.

Материал и методы

Для осуществления анализа использовали фармацевтическую субстанцию метопролола тартрата, гель «Тизоль», мягкую лекарственную форму «Метопролозол», содержащую 0,5% бета-адреноблокатора в титансодержащем аквагеле. В ходе экспериментального исследования применен прибор СФ-

2000 и использован метод спектрофотометрии. Статистическую обработку результатов эксперимента выполняли с использованием метода регрессионного анализа в программе Microsoft Office Excel 2016.

Результаты и обсуждение

Для разработки способа количественного анализа метопролола тартрата методом спектрофотометрии в новой лекарственной форме «Метопролозол» изучили спектры поглощения (СП) бета-блокатора в этаноле (см рисунок, кривая 4). На спектре отмечаются две полосы поглощения, одна из которых более выражена с максимальным экстремумом в области 222–223 нм ($\varepsilon=5046$), вторая полоса имеет максимум поглощения при $\lambda=275\text{--}276$ нм ($\varepsilon=3721$). Спектр поглощения (СП) метопролола имеет один минимум при длине волны 244 нм ($\varepsilon=824$).

Для количественного анализа метопролола тартрата использовали этанольную вытяжку из мази и дальнейшие исследования проводили при втором максимуме поглоще-

ния ($\lambda=276$ нм). Гель «Тизоль» и этиловый спирт в данной области практически не поглощают свет в отличие от первого максимума светопоглощения в области 222-223 нм.

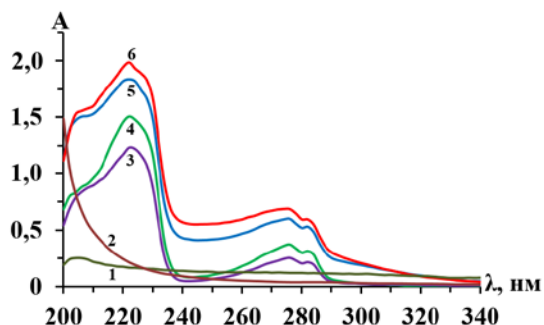


Рис. Кривые зависимости оптической плотности геля «Тизоль», этанола и метопролола от длины волны: 1 – этанольный раствор геля «Тизоль» $1,0 \cdot 10^{-4}$ моль/л; 2 – этанол; 3 – этанольная вытяжка метопролола из мази $8 \cdot 10^{-5}$ моль/л; 4 – этанольный раствор метопролола $1,0 \cdot 10^{-4}$ моль/л; 5 – этанольный раствор метопролола $1,0 \cdot 10^{-4}$ моль/л и геля «Тизоль» $4,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л; 6 – этанольный раствор метопролола $1,0 \cdot 10^{-4}$ моль/л и геля «Тизоль» $8,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л

Проведена валидация методики количественного определения селективного бета-1-адреноблокатора по показателям специфичности, линейности, правильности и прецизионности [3].

Специфичность. Спектры «плацебо», а именно, СП этанола (раствор сравнения – вода очищенная) и этанольный раствор геля «Тизоль» не содержали пики, характерные для растворов лекарственного средства (ЛС) (рис. 1, кривые 1 и 2).

Линейность. Экспериментально определяли оптические плотности растворов метопролола в пределах 20,0–120,0 мкг/мл. Проводили не менее пяти дублирующих опытов, по данным которых рассчитывали показатели регрессионного анализа (табл. 1).

Таблица 1

Результаты регрессионного анализа метопролола						
x_i , мкг/мл	y_i	$x_i y_i$	x_i^2	y_i^2	b	C, мкг/мл
20	0,09	1,8	400	0,0081	0,0044	4,545
40	0,18	7,2	1600	0,0324		
60	0,28	16,8	3600	0,0784		
80	0,35	28	6400	0,1225		
100	0,43	43	10000	0,1849		
120	0,53	63,6	14400	0,2809	0,0044	4,545
420	1,86	160,4	36400	0,7072		

В процессе проведения эксперимента установили, что чувствительность анализа метопролола, выраженная через открываемый минимум ($C_{\min} = A_{\min} / b$), равна 4,545 мкг/мл при $A_{\min} = 0,02$. Линейность считали оптимальной при значениях коэффициента корреляции $|r| \geq 0,99$. Значение свободного члена

линейной зависимости меньше его доверительного интервала, что дает основание перейти к уравнению прямой, проходящей через начало координат (табл. 2).

Таблица 2

Уравнение линейной зависимости			
Уравнение регрессии	Коэффициент корреляции	$ a \leq t(P; f) \cdot S_a$ при $P = 95\%$	Уравнение прямой
$y = 0,0044x + 0,008$	0,9988	$0,008 < 0,0378$	$y = 0,0044x$

Правильность и прецизионность. Повторяемость (сходимость) валидируемой методики оценивали в короткий промежуток времени в одинаковых регламентированных условиях одной химической лаборатории, используя модельные смеси метопролола по данным

восьми параллельных опытов. Внутривлабораторную прецизионность определяли в разные дни с участием двух исследователей. Установили, что погрешность анализа не превышает $\pm 1,90\%$. Статистически обработанные экспериментальные данные представлены в табл. 3.

Таблица 3

Оценка правильности и прецизионности методики спектрофотометрического анализа метопролола						
Первый день			Второй день			Метрологические характеристики
А	найдено		А	найдено		
	С, мкг/мл	х _і (W), %		С, мкг/мл	х _і (W), %	
0,430	97,64	97,64	0,452	102,75	102,75	Первый день X̄ = 100,39 % S = 1,865, S _X = 0,659 ε _α = 1,56, A = ± 1,55 % Δ = 100,39 ± 1,56 % Второй день X̄ = 100,60 % S = 2,201, S _X = 0,778 ε _α = 1,84, A = ± 1,83 % Δ = 100,60 ± 1,84 %
0,451	102,45	102,45	0,430	97,64	97,64	
0,436	99,11	99,11	0,432	98,25	98,25	
0,441	100,11	100,11	0,443	100,80	100,80	
0,447	101,48	101,48	0,447	101,48	101,48	
0,433	98,41	98,41	0,452	102,75	102,75	
0,451	102,45	102,45	0,452	102,75	102,75	
0,447	101,48	101,48	0,432	98,25	100,79	

Примечание. A – оптическая плотность; C – концентрация метопролола, рассчитанная по уравнению калибровочного графика; x_i (W) – массовая доля ЛС.

Аналитическая область. Диапазон между верхним и нижним значением концентрации метопролола, в пределах которого доказаны приемлемые правильность, прецизионность и линейность методики равен от 20,0 мкг/мл до 120,0 мкг/мл.

В процессе исследования апробировали методику количественного анализа метопролола в моделируемой смеси и лекарственной форме «Метопролозол». В результате проведенных опытов установлено, что содержание метопролола в модельной смеси имеет значения в диапазоне от 0,0501 до 0,0525 г при допустимой норме отклонений 0,040-0,060 г.

Для определения содержания метопролола в изучаемой лекарственной форме «Метопролозол» к 0,5 г мази (точная навеска) прибавляли 2,0 мл 0,01 моль/л раствора хлористоводородной кислоты и этанол до общего объема 10 мл, смесь фильтровали, используя складчатый фильтр «синяя лента». К 2,0 мл фильтрата приливали 3,0 мл этилового спирта и при $\lambda=276$ нм с помощью СФ-2000 измеряли оптическую плотность смеси по отношению к этанольной вытяжке из мазевой основы, приготовленной по аналогичной методике количественного анализа лекарственного препарата.

Таблица 4

Содержание метопролола в лекарственной форме «Метопролозол», найденного по уравнению калибровочного графика ($A = 0,0044 \cdot C$)

№ п/п	Взято, г		Результаты опытов				Нормы отклонений	
	мази	тизоля	A	C, мкг/мл	m, г	W,%	г	%
Мазь из субстанции метопролола тартрата							0,040 - 0,060	± 20,0
1	0,5045	0,5046	0,445	101,14	0,0501	0,50		
2	0,5045	0,5046	0,469	106,59	0,0528	0,53		
3	0,5045	0,5046	0,462	105,00	0,0520	0,52		
4	0,5045	0,5046	0,438	99,55	0,0493	0,49		
Мазь из таблеток ООО «Велфарм»								
5	0,5060	0,5046	0,454	103,18	0,0510	0,51		
6	0,5060	0,5046	0,438	99,55	0,0492	0,49		
7	0,5060	0,5046	0,447	101,59	0,0502	0,50		
8	0,5060	0,5046	0,459	104,32	0,0515	0,52		

Примечание. A – оптическая плотность; C – концентрация метопролола, рассчитанная по уравнению калибровочного графика; m – масса ЛС; W – массовая доля ЛС.

Согласно экспериментальным данным (табл. 4) масса лекарственного средства в мази «Метопролозол» находится в пределах 0,0492-0,0528 г, допустимых для мягких лекарственных форм (приказ МЗ РФ № 751н).

Нами проведен количественный анализ бета-адреноблокатора в мази, приготовленной из таблеток метопролола производства ООО «Велфарм» (табл. 4). Вспомогательные вещества в таблетках (лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, кроскармеллоза натрия, карбоксиметилкрахмал натрия, повидон К-25), частично перешедшие в этанольную вытяжку, не оказывают существенного

влияния на результаты количественного определения метопролола [4].

Заключение. В результате исследования установлена возможность использования метода спектрофотометрии для анализа метопролола при длине волны 276 нм с чувствительностью 4,545 мкг/мл. Разработаны методики количественного определения лекарственного средства в моделируемой смеси и мази «Метопролозол» с относительной ошибкой, не превышающей ±1,90%. Проведена валидация способа анализа метопролола, который отвечает установленным критериям специфичности, линейности, прецизионности и правильности.

Сведения об авторах статьи:

Попова Марина Игоревна – аспирант кафедры химии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России. Адрес: 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54. Тел.: 8(345)220-89-65. E-mail: igorpopow2013@yandex.ru.

Кобелева Татьяна Алексеевна – д.фарм.н., профессор, заведующий кафедрой химии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России. Адрес: 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54. Тел.: 8(345)220-89-65. E-mail: kobeleva@tyumsmu.ru.

Сичко Алик Иванович – д.фарм.н., профессор, профессор кафедры химии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России. Адрес: 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54. Тел.: 8(345)220-89-65. E-mail: sichko@tyumsmu.ru.

Шаповалова Елена Михайловна – д.б.н., доцент, профессор кафедры химии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России. Адрес: 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54. Тел.: 8(345)220-89-65. E-mail: shapovalova@tyumsmu.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Применение бета-блокатора для изготовления лекарственного средства для лечения гемангиом / К. Леоте-Лабрезе [и др.] // Патент РФ на изобретение № 2471500 от 16.10.2008. Оpubл. 10.01.2013. Бюл. № 1.
2. Изучение диффузии бисопролола и метопролола из некоторых мягких лекарственных форм / М.И. Попова [и др.] // Мировая наука 2022. Проблемы и перспективы развития: материалы VI международной научно-практической конференции. – Самара, 2022. – С. 70-75.
3. Разработка и валидация спектрофотометрического способа анализа пропранолола в новой мягкой лекарственной форме «Пропранозоль» / Кобелева Т. А. [и др.] // Человек и его здоровье. – 2021. – Т. 24, №4. – С. 83-90.
4. Исследования кинетики диффузии орнидазола и соталола из новых мягких лекарственных форм, приготовленных на аквагеле титана / А. И. Замаараева [и др.] // Актуальные исследования. – 2021. – №51 (78). – С. 56-61.

-
5. Beta blocker therapy for congenital hepatic arteriovenous fistula in two neonates / H. Ba [et al.] // Front. Pediatr. – 2020. – Vol. 8. – Art. 163.
 6. Anesthetic management of a patient with face hemangioma: case report / M. Onay [et al.] // Brazilian Journal of Anesthesiology. – 2021. – Vol. 71, № 2. – P. 171-174.

REFERENCES

1. Leothe-Labrese Ch. [et al.]. The use of a beta-blocker for the manufacture of a drug for the treatment of hemangiomas. Patent RUS № 2471500 16.10.2008. Published: 10.01.2013. Bulletin № 8. (in Russ.).
2. Popova M.I. [et al.]. Study of diffusion of bisoprolol and metoprolol from certain soft medicinal forms. World science 2022. Problems and prospects of development: materials of the VI international scientific and practical conference. Samara. 2022;70-75. (in Russ.).
3. Kobeleva T.A. [et al.]. Development and validation of a spectrophotometric method for the analysis of propranolol in a new soft dosage form «Propranozol». Humans and their health. 2021;24(4):83-90. (In Russ.).
4. Zamaraeva AI [i dr.]. Issledovaniya kinetiki diffuzii ornidazola i sotalola iz novykh myagkikh lekarstvennykh form, prigotovlennykh na akvagele titana (). Aktual'nye issledovaniya. 2021;51(78):56-61. (In Russ.).
5. Ba H. [et al.]. Beta blocker therapy for congenital hepatic arteriovenous fistula in two neonates. Front. Pediatr. 2020;8:163. (in Engl.). doi: 10.3389/fped.2020.00163.
6. M. Onay [et al.] Anesthetic management of a patient with face hemangioma: case report. Brazilian Journal of Anesthesiology. 2021;71(2):171-174. (in Engl.).