

РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОГО СПОСОБА АНАЛИЗА ПРОПРАНОЛОЛА В НОВОЙ МЯГКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЕ «ПРОПРАНЗОЛЬ»

© Кобелева Т.А., Сичко А.И., Попова М.И., Шаповалова Е.М.

Тюменский государственный медицинский университет (ТюмГМУ)

Россия, 625023, Тюменская область, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54

В настоящее время актуальным становится вопрос создания и внедрения в медицинскую практику лекарственных препаратов отечественного производства, качество изготовления которых устанавливается с применением объективных, высокочувствительных оптических физико-химических методов.

Цель: разработать спектрофотометрический способ анализа пропранолола в мази «Пропранозоль», изготовленной на основе геля «Тизоль».

Материалы и методы. При исследовании использовали фармацевтическую субстанцию пропранолола, гель «Тизоль», мягкую лекарственную форму «Пропранозоль», содержащую 0,5% бета-адреноблокатора в титансодержащей основе. Анализ осуществляли спектрофотометрическим методом в ближней ультрафиолетовой области с помощью отечественного прибора СФ-2000. Валидацию методики проводили согласно Государственной Фармакопее Российской Федерации XIV издания, ОФС.1.1.0012.15 «Валидация аналитических методик». Разработанная методика валидирована по следующим метрологическим характеристикам: специфичность, линейность, правильность, прецизионность. Статистическую обработку результатов измерений проводили согласно требованиям ГФ РФ XIV издания методами современной математической статистики (регрессионный анализ), с применением персонального компьютера и пакета приложений MSOffice.

Результаты. При изучении спектров поглощения пропранолола в ультрафиолетовой области установлено, что спектрофотометрический анализ данного соединения рационально осуществлять при длине волны 290 нм. Содержание пропранолола в мягкой лекарственной форме, найденное по уравнению калибровочного графика, находится в пределах 0,0470 - 0,0582 г, что соответствует допустимым нормам отклонений, приведенных в нормативной документации.

Заключение. В ходе экспериментального исследования выбраны оптимальные условия и разработан способ спектрофотометрического количественного определения пропранолола в мази «Пропранозоль» с относительной ошибкой, не превышающей $\pm 1,60\%$.

Ключевые слова: пропранолол; тизоль; спектрофотометрия; фармацевтический анализ; валидация; гемангиома.

Кобелева Татьяна Алексеевна – д-р фарм. наук, профессор, зав. кафедрой химии, ТюмГМУ, г. Тюмень. ORCID iD: 0000-0003-1004-8721. E-mail: kobeleva@tyumsmu.ru (автор, ответственный за переписку)

Сичко Алик Иванович – д-р фарм. наук, профессор, профессор кафедры химии, ТюмГМУ, г. Тюмень. ORCID iD: 0000-0002-2200-7807. E-mail: sichko@tyumsmu.ru

Попова Марина Игоревна – аспирант кафедры химии, ТюмГМУ, г. Тюмень. ORCID iD: 0000-0002-3690-2685. E-mail: igorpopow2013@yandex.ru

Шаповалова Елена Михайловна – д-р биол. наук, доцент, профессор кафедры химии, ТюмГМУ, г. Тюмень. ORCID iD: 0000-0002-9483-7455. E-mail: shapovalova@tyumsmu.ru

Инфантильные гемангиомы – доброкачественные опухоли сосудистого происхождения – встречаются с частотой около 10-12% у детей европейской расы [4, 5, 13]. Наиболее часто (68-74%) образования кровеносных сосудов располагаются в области головы и шеи [6, 11]. Неселективный антагонист бета-адренорецепторов пропранолол является эффективным средством лечения детских гемангиом [8, 9, 14, 15]. В терапии сосудистых опухолей бета-адреноблокаторы применяются как энтерально, так и наружно [7, 10, 12]. Нами для лечения доброкачественных сосудистых опухолей у детей (гемангиом) предложена мягкая лекарственная форма «Пропранозоль», изготовленная на основе геля «Тизоль». Данная мазевая основа, представляющая собой аквакомплекс глицеросольвата титана, обладает высокой транскутанной спо-

собностью, служит хорошим проводником лекарственных средств, доставляя бета-блокатор в неизменном виде к гемангиоме, создает его высокую локальную концентрацию и обеспечивает пролонгированное действие пропранолола в патологическом очаге. Кроме того, тизоль оказывает дополнительно еще противовоспалительное и анальгетическое действие [2]. Для внедрения в медицинскую практику новых лекарственных форм требуется создание нормативной документации, обязательно включающей раздел по установлению их доброкачественности на этапе изготовления и в процессе хранения. Исходя из этого, мы поставили перед собой цель – разработать спектрофотометрический способ анализа пропранолола в мази «Пропранозоль», приготовленной на основе геля «Тизоль».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При исследовании использовали фармацевтическую субстанцию пропранолола, гель «Тизоль», мягкую лекарственную форму «Пропранозоль», содержащую 0,5% бета-адреноблокатора в титансодержащей основе. В работе применяли прибор фирмы ООО «ОКБ СПЕКТР» (г. Санкт-Петербург) марки СФ-2000 и спектрофотометрический метод, который уже нашел применение в анализе мазей на основе геля «Тизоль» [3].

Статистическую обработку результатов опытов проводили при помощи компьютерной программы Microsoft Excel с использованием метода регрессионного анализа. Валидацию разработанной методики осуществляли согласно Государственной Фармакопее Российской Федерации XIV издания, ОФС.1.1.0012.15 «Валидация аналитических методик» по следующим метрологическим характеристикам: специфичность, линейность, правильность, прецизионность.

При анализе пропранолола в модельной лекарственной форме (0,5% пропранолол в этиловом спирте) в мерную колбу на 25 мл вносили 1 мл этанольного раствора препарата и этанолом объем жидкости в колбе доводили до метки. Далее, к 1 мл приготовленного раствора прибавляли 9 мл этилового спирта и на спектрофотометре измеряли по отношению к этанолу опти-

ческую плотность смеси при $\lambda = 290$ нм в кювете с $l = 10$ мм. Для установления ошибки количественного определения лекарственного препарата провели статистическую обработку восьми параллельных опытов (табл. 3).

Количественный анализ пропранолола в мягкой лекарственной форме «Пропранозоль» проводили следующим образом: точную навеску мази (около 0,2 г) помещали в стеклянный стаканчик, прибавляли 25 мл этанола, перемешивали до получения дисперсной системы и фильтровали смесь через складчатый фильтр «синяя лента», отбрасывая первую порцию фильтрата. Далее, к 3 мл полученного раствора добавляли 3 мл этилового спирта и при длине волны 290 нм измеряли оптическую плотность смеси. В качестве раствора сравнения использовали этанольную вытяжку из геля «Тизоль», полученную аналогично исследованию пропранолола.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для разработки способа спектрофотометрического анализа пропранолола в мази «Пропранозоль» изучили спектры поглощения этанольного раствора бета-адреноблокатора. Установили, что лекарственный препарат поглощает свет в пределах длин волн 200-340 нм (рис. 1).

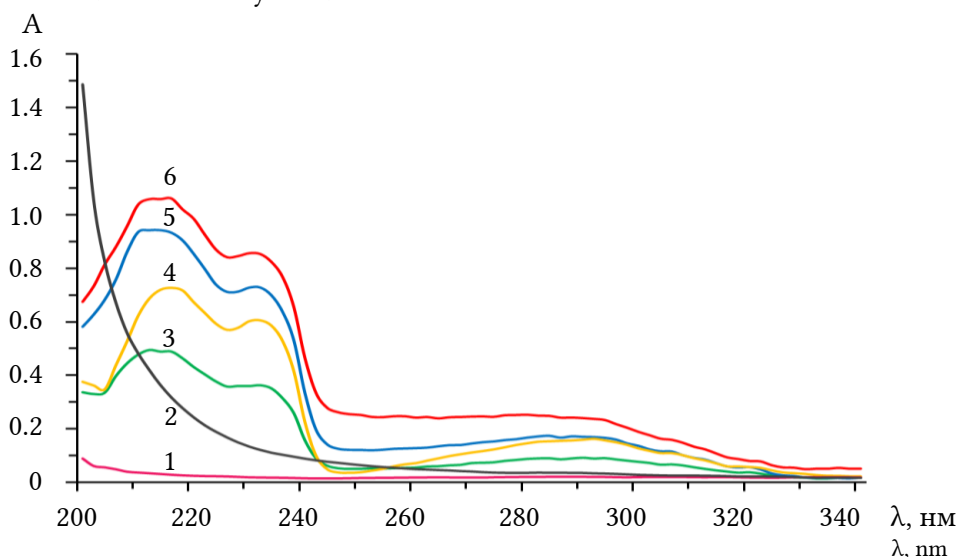


Рис. 1. Кривые зависимости поглощения пропранолола в этаноле (3) и в присутствии геля «Тизоль» (5 и 6) от длины волны.

Fig. 1. Absorption spectra of metronidazole (1) and clotrimazole (2) in ethanol.

Примечание: 1 – концентрация тизоля $4,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л; 2 – этанол; 3 – концентрация пропранолола $1,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л; 4 – концентрация этанольной вытяжки пропранолола из мази $2 \cdot 10^{-5}$ моль/л; 5 – концентрация пропранолола $2,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л, геля «Тизоль» $1,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л; 6 – концентрация пропранолола $2,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л, геля «Тизоль» $2,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л.

Note: 1 – concentration of tizol $4,0 \cdot 10^{-5}$ mol/l; 2 – ethanol; 3 – concentration of propranolol $1,0 \cdot 10^{-5}$ mol/l; 4 – concentration of ethanol extract of propranolol from ointment $2 \cdot 10^{-5}$ mol/l; 5 – concentration of propranolol $2,0 \cdot 10^{-5}$ mol/l, gel "Tizol" $1,0 \cdot 10^{-5}$ mol/l; 6 – concentration of propranolol $2,0 \cdot 10^{-5}$ mol/l, gel "Tizol" $2,0 \cdot 10^{-5}$ mol/l.

Для количественного спектрофотометрического анализа лекарственного препарата использовали этанольную вытяжку из мази и проводили дальнейшие исследования при длине волны 290 нм. В данной области не поглощают световую энергию многие органические растворители. Гель «Тизоль» поглощает свет меньше, чем при первом максимуме поглощения пропранолола в области 214-215 нм. Следовательно, мазевая основа, частично перешедшая в этанольную среду, не будет оказывать существенного влияния на анализ пропранолола.

Чувствительность анализа оценивали через открываемый минимум в мкг/мл с учетом углового коэффициента градуировочного графика. Во избежание субъективного характера в определении данного параметра использовали не сам график, а его аналитическое выражение. Результаты расчетов приведены в таблице 1.

Специфичность. Для определения специфичности последовательно снимали спектры поглощения этанола, этанольных растворов геля «Тизоль» и этанольной вытяжки пропранолола из мази. Полученные спектры «плацебо» не содержали пики, характерные для растворов пропранолола (рисунок 1, кривые 1 и 2).

Линейность. С целью установления линейности методики экспериментально измеряли оптические плотности растворов пропранолола в пределах от 4,0 мкг/мл до 24,0 мкг/мл. Проводили не менее пяти параллельных опытов, на основании которых рассчитывали показатели регрессионного анализа (табл. 1).

Оценивали статистическую незначимость свободного члена линейной зависимости (табл. 2). Линейность считали оптимальной при значениях коэффициента корреляции $|r| \geq 0,99$ [1].

В ходе исследования установили, что чувствительность анализа пропранолола составляет 1,0 мкг/мл при $A(\min) = 0,02$, величина коэффициента корреляции удовлетворяет условию $|r| \geq 0,99$. Значение свободного члена линейной зависимости меньше его доверительного интервала. Полученные опытные данные дают основание перейти к уравнению прямой, проходящей через начало координат.

Калибровочный график строили на основании данных, приведенных в таблице 1. На графике наблюдается линейная зависимость между концентрацией пропранолола и оптической плотностью (рис. 2). Это свидетельствует о подчинении закону Бугера-Ламберта-Бера в пределах концентраций 2,5 – 32,0 мкг/мл и позволяет анализировать пропранолол спектрофотометрическим методом в мягкой лекарственной форме.

Правильность и прецизионность. Повторяемость (сходимость) валидируемой методики оценивали, используя модельные смеси пропранолола, в одинаковых лабораторных условиях в короткий промежуток времени по результатам восьми параллельных опытов. Внутрिलाбораторную прецизионность определяли в разные дни с участием двух исследователей. Полученные данные статистически обработали (таблица 3). Относительная ошибка анализа не превышает $\pm 1,60\%$.

Таблица 1

Table 1

Результаты регрессионного анализа пропранолола

Results of propranolol regression analysis

x_i , МКГ/МЛ x_i , mcg/ml	y_i	$x_i y_i$	x_i^2	y_i^2	b	C, МКГ/МЛ C, mcg/ml
4	0.09	0.36	16	0.8100	0.02	1.0
8	0.16	1.28	64	0.0256		
12	0.24	2.88	144	0.0576		
16	0.32	5.12	256	0.1024		
20	0.40	8.00	400	0.1600		
24	0.48	11.52	576	0.2304		
84	1.69	29.16	1456	0.5841		

Таблица 2

Table 2

Уравнение регрессии в методе УФ-спектрофотометрии пропранолола

Regression equation in the propranolol UV spectrophotometry method

Уравнение регрессии Regression equation	Коэффициент корреляции Correlation coefficient	$ a \leq t(P; f) \cdot S_a$, при $P = 95\%$ $ a \leq t(P; f) \cdot S_a$, by $P = 95\%$	Уравнение прямой The equation of a straight line
$y = 0.02x + 0.0067$	0.9998	$0.0067 < 0.0422$	$y = 0.02x$

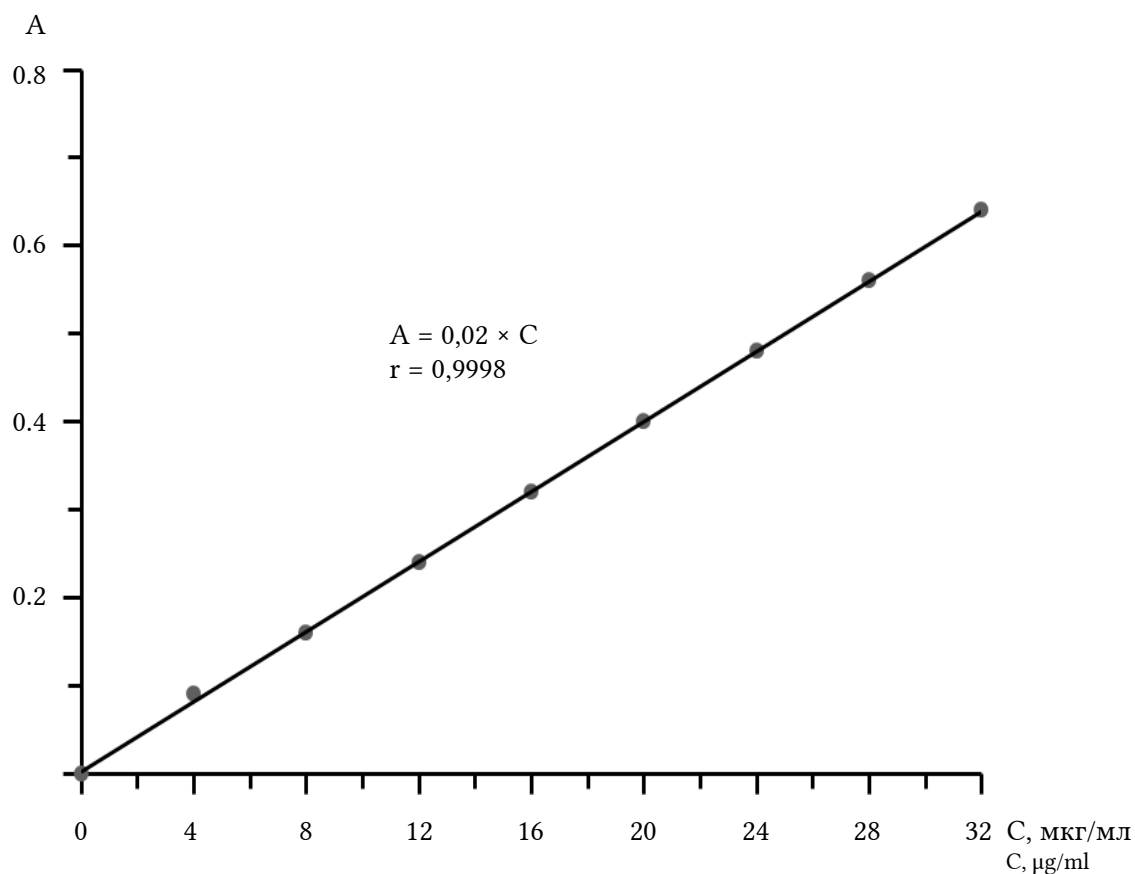


Рис. 2. Калибровочный график линейной зависимости оптической плотности от концентрации пропранолола в растворе.

Fig. 2. Calibration graph of the linear dependence of the optical density on the concentration of propranolol in solution.

Таблица 3

Table 3

Результаты оценки правильности и прецизионности методики спектрофотометрического анализа пропранолола

Results of evaluation of reliability and precision of the method of spectrophotometric analysis of propranolol

Первый день First day			Второй день Second day			Метрологические характеристики Metrological characteristics
A	Найдено Found		A	Найдено Found		
	C, мкг/мл C, mcg/ml	$x_i(W)$, %		C, мкг/мл C, mcg/ml	$x_i(W)$, %	
0.409	20.45	102.25	0.403	20.15	100.75	Первый день The first day $\bar{x} = 99.63 \%$ $S = 1.823$. $S\bar{x} = 0.644$ $\varepsilon_{\alpha} = 1.53$. $A = \pm 1.54 \%$ $\Delta = 99.63 \pm 1.53 \%$
0.399	19.95	99.75	0.406	20.30	101.50	
0.409	20.45	102.25	0.406	20.30	101.50	
0.397	19.85	99.25	0.391	19.55	97.75	
0.397	19.25	99.25	0.403	20.15	100.75	
0.397	19.25	99.25	0.391	19.55	97.75	
0.390	19.50	97.50	0.409	20.45	102.25	
0.390	19.50	97.50	0.391	19.55	97.75	Второй день The second day $\bar{x} = 100.03 \%$ $S = 1.896$. $S\bar{x} = 0.670$ $\varepsilon_{\alpha} = 1.59$. $A = \pm 1.59 \%$ $\Delta = 100.03 \pm 1.59 \%$

Таблица 4

Table 4

Результаты анализа пропранолола в модельной лекарственной форме способом уравнения калибровочного графика ($A = 0,02 \cdot C$)

The results of the analysis of propranolol in a model dosage form by the method of the equation of the calibration graph ($A = 0.02 \cdot C$)

Оптическая плотность Optical density	Масса, мкг/мл Weight, µg/ml	Найдено Found		Допустимые нормы Acceptable standards	
		%	г g	%	г g
0.378	18.92	0.47	0.0473	±20.0	0.040 - 0.060
0.389	19.43	0.49	0.0486		
0.399	19.95	0.50	0.0499		
0.399	19.95	0.50	0.0499		
0.387	19.34	0.48	0.0483		
0.395	19.73	0.49	0.0493		
0.390	19.52	0.49	0.0488		
0.386	19.31	0.48	0.0483		

Таблица 5

Table 5

Результаты количественного определения пропранолола в мази способом уравнения калибровочного графика ($A = 0,02 C$)

Results of quantitative determination of propranolol in the ointment by the method of equation of calibration graph ($A = 0.02 C$)

Взято Taken		Результаты опытов Results of experiments				Допустимые нормы Acceptable standards	
m (мази), г m (ointment), g	m (тиз), г m (tiz), g	A	C, мкг/мл C, mcg/ml	m, г m, g	W, %	г g	%
Мазь из субстанции пропранолола Ointment from the propranolol substance						0.040 - 0.060	±20.0
0.2014	0.2004	0.3966	19.85	0.0495	0.50		
0.2014	0.2004	0.3786	18.85	0.0470	0.47		
0.2014	0.2004	0.3940	19.70	0.0492	0.49		
0.2014	0.2004	0.3892	19.45	0.0485	0.49		
0.2010	0.2004	0.4013	20.05	0.0500	0.50		
0.2010	0.2004	0.4121	20.60	0.0514	0.51		
0.2010	0.2004	0.4035	20.20	0.0504	0.50		
0.2010	0.2004	0.4101	20.50	0.0511	0.51		
Мазь из таблеток АО «ПФК Обновление» Ointment from tablets of JSC "Renewal"							
0.2044	0.2043	0.4147	20.75	0.0508	0.51		
0.2044	0.2043	0.4159	20.80	0.0509	0.51		
0.2044	0.2043	0.4761	23.80	0.0582	0.58		
0.2044	0.2043	0.4522	22.60	0.0553	0.55		

Полученные величины стандартного отклонения (прецизионность) и относительной погрешности (правильность) не выходят за пределы $100 \pm 2,0$ %.

Аналитическая область. Интервал между верхним и нижним значением концентрации пропранолола, в пределах которого доказаны приемлемые правильность, прецизионность и линейность методики, равен от 2,5 мкг/мл до 32,0 мкг/мл.

В ходе исследования апробировали методику количественного анализа пропранолола в модельной лекарственной форме. Полученные результаты опытов представлены в таблице 4.

В результате опытов установлено, что масса пропранолола в искусственной лекарственной форме находится в пределах 0,0473-0,0499 г при допустимом отклонении 0,040-0,060 г.

Проведенные исследования позволили разработать и предложить способ количественного

определения пропранолола в мази «Пропранозоль» спектрофотометрическим методом. Анализ пропранолола проводили в этанольной вытяжке, полученной из точной навески лекарственной формы.

Согласно результатам исследований (табл. 5), содержание пропранолола в лекарственной форме, рассчитанное способом уравнения калибровочного графика, имеет значения от 0,0470 г до 0,0582 г. Результаты опытов соответствуют допустимым отклонениям, представленным в приказе МЗ РФ от 26.10.2015 г № 751н «Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность».

Таким образом, в результате выполненной экспериментальной работы:

1. Изучены спектры поглощения пропранолола в чистом виде, этаноле и в присутствии геля «Тизоль». Показано, что спектрофотометрический анализ лекарственного средства следует проводить при длине волны 290 нм.

2. Предложен способ количественного определения пропранолола в модельной смеси и мази, с относительной ошибкой не превышающей $\pm 1,60\%$.

3. Проведена валидация способа анализа пропранолола, который отвечает установленным критериям специфичности, линейности, правильности и прецизионности.

4. Разработанный спектрофотометрический способ количественного определения пропранолола в мягкой лекарственной форме «Пропранозоль» можно рекомендовать для включения в раздел нормативно-технической документации по установлению доброкачественности мази на этапе ее изготовления и в процессе хранения.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Акамова А.В., Немятых О.Д., Наркевич И.А., Баранов Ю.Н., Шорманов В.К., Коваленко Е.А., Рымарова М.В. Разработка и валидация методики судебно-химического определения бенсультата. *Фармация*. 2018;67(5):8–14 [Baranov Yu.N., Shormanov V.K., Kovalenko E.A., Rymarova M.V. Development and validation of procedures for forensic chemical determination of Bensultap. *Farmatsiya*. 2018;67(5):8–14 (in Russ.)]. DOI: 10.29296/25419218-2018-05-02
2. Замараева А.И., Бессонова Н.С., Кобелева Т.А., Сичко А.И. Количественный анализ и стабильность новой лекарственной формы «Метронидазол». *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2020;19(2):155–162 [Zamaraeva A.I., Bessonova N.S., Kobeleva T.A., Sichko A.I. Quantitative analysis and stability of the new dosage form "Metronidazole". *Vestnik of the Smolensk State Medical Academy*. 2020;19(2):155–162 (in Russ.)]. DOI: 10.37903/vsgma.2020.2.26
3. Кобелева Т.А., Сичко А.И., Замараева А.И., Бессонова Н.С. Разработка способа анализа офлоксацина в комплексном препарате "Офлоксазоль". *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2021;10(3):70–75 [Kobeleva T.A., Sichko A.I., Zamaraeva A.I., Bessonova N.S. Development of a method of analysis of ofloxacin in the complex preparation "Ofloxazol". *Drug development & registration*. 2021;10(3):70–75 (in Russ.)]. DOI: 10.33380/2305-2066-2021-10-3-70-75
4. Леоте-Лабрезе К., Дюма де ля Рок Э., Тэб А., Тамбо Ж.Б., авторы; Университет Виктор Сегален Бордо 2, патентообладатель. *Применение бета-блокатора для изготовления лекарственного средства для лечения гемангиом*. Российская Федерация патент RU 2471500. 10 января 2013 г. [Leothe-labrese K., Dumas de la roque E., Thaeb A., Tambo J.B., inventors; Bordeaux Segalen University, assignee. *The use of a beta-blocker for the manufacture of a drug for the treatment of hemangiomas*. Russian Federation patent RU 2471500. 2013 Jan 10 (in Russ.)]
5. Цап Н.А., Короткова В.Ю., Глинских О.В., Грашина П.Р. Инновации в лечебной тактике при инфантильных гемангиомах у детей. *Вестник Уральского государственного медицинского университета*. 2013;(27);124–126 [Tsap N.A., Korotkova V.Yu., Glinskikh O.V., Grashina P.R. Innovations in treatment tactics for infantile hemangiomas in children. *Vestnik Ural'skogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2013;(27);124–126 (in Russ.)]
6. Balaji S.M., Balaji P. Large hemangioma of the tongue. *Indian J Dent Res*. 2020;31(6):979–982. DOI: 10.4103/ijdr.IJDR_950_20. PMID: 33753673.
7. Chantasart D., Hao J., Li S.K. Evaluation of skin permeation of β -blockers for topical drug delivery. *Pharm Res*. 2013;30(3):866–877. DOI: 10.1007/s11095-012-0928-9
8. Dalby T.K., Lester-Smith D. Propranolol for the treatment of infantile haemangioma. *J Paediatr Child Health*. 2013;49(2):148–151. DOI: 10.1111/jpc.12076
9. Drolet B.A., Frommelt P.C., Chamlin S.L., Haggstrom A., Bauman N.M., Chiu Y.E., Chun R.H., Garzon M.C. et al. Initiation and use of propranolol for infantile hemangioma: report of a consensus conference. *Pediatrics*. 2013;131(1):128–140. DOI: 10.1542/peds.2012-1691
10. Kunzi-Rapp K. Topical propranolol therapy for infantile hemangiomas. *Pediatr Dermatol*. 2012;29(2):154–159. DOI: 10.1111/j.1525-1470.2011.01615.x

11. Mahady K., Thust S., Berkeley R., Stuart S., Barnacle A., Robertson F., Mankad K. Vascular anomalies of the head and neck in children. *Quant Imaging Med Surg.* 2015;5(6):886–897. DOI: 10.3978/j.issn.2223-4292.2015.04.06
12. Semkova K., Kazandjieva J. Topical timolol maleate for treatment of infantile haemangiomas: preliminary results of a prospective study. *Clin Exp Dermatol.* 2013;38(2):143–146. DOI: 10.1111/j.1365-2230.2012.04425.x
13. Smith C.J.F., Friedlander S.F., Guma M., Kavanaugh A., Chambers C.D. Infantile Hemangiomas: An Updated Review on Risk Factors, Pathogenesis, and Treatment. *Birth Defects Res.* 2017;109(11):809–815. DOI: 10.1002/bdr2.1023
14. Smithson S.L., Rademaker M., Adams S., Bade S., Bekhor P., Davidson S., Dore A., Drummond C. et al. Consensus statement for the treatment of infantile haemangiomas with propranolol. *Australas J Dermatol.* 2017;58(2):155–159. DOI: 10.1111/ajd.12600
15. Solman L., Glover M., Beattie P.E., Buckley H., Clark S., Gach J.E., Giardini A., Helbling I. et al. Oral propranolol in the treatment of proliferating infantile haemangiomas: British Society for Paediatric Dermatology consensus guidelines. *Br J Dermatol.* 2018;179(3):582–589. DOI: 10.1111/bjd.16779

Поступила в редакцию 06.12.2021

Подписана в печать 20.12.2021

Для цитирования: Кобелева Т.А., Сичко А.И., Попова М.И., Шаповалова Е.М. Разработка и валидация спектрофотометрического способа анализа пропранолола в новой мягкой лекарственной форме «Пропранозоль». *Человек и его здоровье.* 2021;24(4):83–90. DOI: 10.21626/vestnik/2021-4/11

DEVELOPMENT AND VALIDATION OF A SPECTROPHOTOMETRIC METHOD FOR THE ANALYSIS OF PROPRANOLOL IN A NEW SOFT DOSAGE FORM "PROPRANOZOL"

© Kobeleva T.A., Sichko A.I., Popova M.I., Shapovalova E.M.

Tyumen State Medical University (TyumSMU)

54, Odesskaya St., Tyumen, Tyumen region, 625023, Russian Federation

At present, the issue of creating and introducing into medical practice domestically produced drugs, the quality of manufacture of which is established using objective, highly sensitive optical physical and chemical methods, becomes relevant.

Objective: to develop a spectrophotometric method for analysis of propranolol in the ointment "Propranozol" made on the basis of "Tizol" gel.

Materials and methods. Pharmaceutical substance propranolol, gel "Tizol", soft dosage form "Propranosol" containing 0.5% of beta-adrenoblocker in titanium-containing base were used in the study. The analysis was carried out by spectrophotometric method in the near ultraviolet region using a domestic device SF-2000. The method was validated according to State Pharmacopoeia of the Russian Federation, XIV edition, General Pharmacopeia Article 1.1.0012.15 "Validation of analytical methods". The developed method was validated according to the following metrological characteristics: specificity, linearity, reliability and precision. Statistical processing of the measurement results was performed according to the requirements of SPH RF XIV edition by methods of modern mathematical statistics (regression analysis), using a personal computer and MSOffice application package.

Results. When studying propranolol absorption spectra in the ultraviolet region it was found that spectrophotometric analysis of this compound is rationally performed at a wavelength of 290 nm. The content of propranolol in the soft dosage form, found by the equation of the calibration graph, is within the range of 0.0470-0.0582 g, which corresponds to the allowable standards of deviation given in the regulatory documentation.

Conclusion. During the experimental study optimal conditions were chosen and the method of spectrophotometric quantitative determination of propranolol in the ointment "Propranozol" was developed with the relative error not exceeding ± 1.60 %.

Keywords: propranolol; Tizol; spectrophotometry; pharmaceutical analysis; validation; hemangioma.

Kobeleva Tatyana A. – Dr. Sci. (Pharm.), Professor, Head of the Department of Chemistry, TyumSMU, Tyumen, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-1004-8721. E-mail: kobeleva@tyumsmu.ru (author responsible for correspondence)

Sichko Alik I. – Dr. Sci. (Pharm.), Professor, Professor of the Department of Chemistry, TyumSMU, Tyumen, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-2200-7807. E-mail: sichko@tyumsmu.ru

Popova Marina I. – Post-Graduate Student of the Department of Chemistry, TyumSMU, Tyumen, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-3690-2685. E-mail: igorpopow2013@yandex.ru

Shapovalova Elena M. – Dr. Sci. (Biol.) Professor of the Department of Chemistry, TyumSMU, Tyumen, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-9483-7455. E-mail: shapovalova@tyumsmu.ru

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

The authors state that there is no funding for the study.

Received 06.12.2021

Accepted 20.12.2021

For citation: Kobeleva T.A., Sichko A.I., Popova M.I., Shapovalova E.M. 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. DOI: 10.21626/vestnik/2021-4/11