

## РАЗРАБОТКА СПОСОБА КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ БЕТАКСОЛОЛА ГИДРОХЛОРИДА В МАЗИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГЕМАНГИОМ

М.И. Попова, Т.А. Кобелева, А.И. Сичко

ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет»

Поступила в редакцию после доработки: 13.10.2023 г.

**Аннотация.** В медицинской практике для лечения гиперплазии кровеносных сосудов (гемангиом) в последнее время практикуют энтеральное, местное и наружное применение бета-адреноблокаторов. При этом фармакотерапия с использованием аппликационных лекарственных форм антагонистов адренорецепторов имеет свои преимущества перед пероральным способом введения по ряду причин: удобство применения, высокая биодоступность, локальное воздействие на патологический процесс, отсюда отсутствие системных побочных эффектов (брадикардия, гипотензия, бронхоспазм, бессонница).

Разработка новой фармакологически активной композиции и последующее её внедрение в экстенпоральное изготовление или промышленное производство требует всестороннего изучения свойств лекарственного препарата, используя современные чувствительные, точные и объективные методы исследования. Актуальной задачей современного фармацевтического анализа является разработка аналитических методик контроля качества новых лекарственных композиций.

Целью настоящей работы являлась разработка способа количественного определения бетаксолола гидрохлорида в мази для лечения гемангиом. Для проведения оценки количественного содержания использовали активную фармацевтическую субстанцию бетаксолола гидрохлорида синтетического происхождения, Тизоль гель (аквакомплекс глицеросольвата титана) и 0.5 % мазь «Бетаксолозол» (бетаксолола гидрохлорида 0.05 г, Тизоль геля до общей массы 10.0 г). В рамках исследования применяли метод спектрофотометрии в ультрафиолетовой (УФ) области, измерения оптической плотности проводили на приборе СФ-2000 в кюветах с толщиной рабочего слоя 1 см. Статистическую обработку экспериментальных данных производили с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office Excel 2016 и метода регрессионного анализа. Методика оценена по валидационным параметрам специфичности, линейности, прецизионности и правильности.

В ходе изучения электронных спектральных кривых бетаксолола гидрохлорида определили, что анализ его рационально осуществлять при длине волны 224 нм. В процессе проведения эксперимента установили чувствительность определения селективного бета-блокатора, которая равна 0.727 мкг/мл при  $A(\min) = 0.02$ . Результаты количественного анализа бетаксолола гидрохлорида в фармакологической композиции «Бетаксолозол» показали, что масса лекарственного средства (0.0483-0.0556 г) находится в допустимых пределах согласно нормативной документации для мягких лекарственных форм.

В рамках настоящего исследования выбраны оптимальные условия реализации спектрофотометрического метода анализа, на основании чего разработан и валидирован способ количественного определения бетаксолола гидрохлорида в мягкой лекарственной форме «Бетаксолозол» с относительной ошибкой, не превышающей  $\pm 1.80\%$ .

**Ключевые слова:** бетаксолола гидрохлорид, Тизоль гель, УФ-спектрофотометрия, количественный анализ, валидация

Лекарственные средства фармакотерапевтической группы «Бета-адреноблокаторы» известны тем, что, оказывая гипотензивное, антиаритмическое и антиангинальное действие, широко и успешно применяются в кардиологической практике для лечения сердечно-сосудистых заболеваний [1-3].

Но в настоящее время они также используются в лекарственной терапии опухолеподобных образований из кровеносных сосудов, являясь препаратами первой линии [4-6]. Значительное терапевтическое действие данной фармакологической группы в отношении инфантильных гемангиом объясняется блокадой основного фактора роста фибробластов и фактора роста сосудистого эндотелия [7-9].

Бетаксолола гидрохлорид является липофильным антагонистом  $\beta_1$ -адренергических рецепторов, отличающийся высокой селективностью и длительностью действия и не обладающий внутренней симпатомиметической активностью. В настоящее время использование бета-блокаторов рекомендуется в педиатрической практике в качестве лекарственных препаратов для лечения наиболее часто встречающихся сосудистых опухолей [10-12]. Для терапии гиперплазии сосудов у детей нами предложена фармакологически активная комбинация бетаксолола гидрохлорида и аквакомплекса глицеросольвата титана – «Бетаксолозол».

Аквакомплекс глицеросольвата титана представляет собой носитель и высокоэффективный проводник активных фармацевтических субстанций, обладающий дополнительно противовоспалительными, местно анестезирующими, противоотечными, антисептическими и противозудными свойствами [13-15].

Для внедрения нового лекарственного препарата в фармацевтическую и медицинскую практики необходима разработка методик фармацевтического анализа и включение их в соответствующие нормативные документы, регулирующие контроль качества лекарственной формы в процессе изготовления (производства) и хранения [16-18].

**Цель работы** – разработать способ количественного определения бетаксолола гидрохлорида в мази для лечения гемангиом.

## МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

Для оценки количественного содержания бетаксолола гидрохлорида в мази использовали активную фармацевтическую субстанцию бета-блокатора синтетического происхождения (бетаксолола гидрохлорид, производитель Пайонир Агро Индастриз Сэнвин Лабораториз Прайвет Лимитед, Индия, CAS № 63659-19-8), Тизоль гель и 0.5 % мазь «Бетаксолозол» состава: бетаксолола гидрохлорида 0.05 г, Тизоль геля до общей массы 10.0 г. В рамках исследования применяли метод спектрофотометрии в УФ-области, измерения оптической плотности проводили на приборе СФ-2000 в кюветах с толщиной рабочего слоя 1 см. Статистическую обработку экспериментальных данных производили с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office Excel 2016 и метода регрессионного анализа. Методика оценена по валидационным параметрам специфичности, линейности, прецизионности и правильности [19-21].

Для оценки линейности способа количественного анализа бетаксолола гидрохлорида проводили не менее пяти повторных измерений оптической плотности растворов бета-блокатора в диапазоне концентраций 4.0 – 24.0 мкг/мл. Повторяемость оценивали в одинаковых регламентированных условиях одной химической лаборатории в короткий промежуток времени по данным восьми параллельных опытов. Промежуточную прецизионность устанавливали в разные дни два провизора-аналитика. Для оценки правильности методики количественного анализа бетаксолола гидрохлорида использовали расчет коэффициента Стьюдента ( $t_{\text{выч}}$ ) и сравнивали его с табличным значением  $t(95\%; 7)$ .

Количественный анализ бетаксолола гидрохлорида в моделируемой смеси (бетаксолола гидрохлорида 0.05 г, спирта этилового 95% 10.0 мл) проводили следующим образом: в мерную колбу объемом 25.0 мл ( $V(\text{общ})$ ) отмеряли 0.4 мл моделируемой смеси ( $V$ ) и доводили этанолом объем жидкости до метки. Затем к полученному раствору объемом 2.0 ( $V(\text{п})$ ) добавляли растворитель до общего объема 10.0 мл ( $V_1$ ) и измеряли оптическую плотность ( $A$ ) фотометрируемого раствора с помощью прибора СФ-2000 в кювете из кварцевого стекла с толщиной слоя 10 мм при аналитической длине волны 224 нм. Содержание бетаксолола гидрохлорида ( $C(\text{бет})$ , мкг/мл) в моделируемой смеси находили по полученным значениям опытов и уравнению градуировочной зависимости ( $A = 0.0275 \cdot C$ ), а массу в граммах рассчитывали по формуле 1.

$$m(\text{бет}) = \frac{C(\text{бет}) \cdot V(\text{общ}) \cdot V_1 \cdot 10}{10^6 \cdot V \cdot V(\text{п})} \quad (1)$$

При проведении количественного анализа бетаксолола гидрохлорида в мази точную навеску мази «Бетаксолозол» (около 0.2 г) растворяли в 25.0 мл спирта этилового 95%, смесь фильтровали при помощи беззольного складчатого фильтра типа «синяя лента». К 2.0 мл фильтрата добавляли 3.0 мл этанола и при  $\lambda_{\text{max}} = 224$  нм на спектрофотометре измеряли оптическую плотность раствора по отношению к этанольной вытяжке из Тизоль геля, приготовленной аналогично методике количественного анализа мази бетаксолола гидрохлорида. Концентрацию активной фармацевтической субстанции в аналитической пробе определяли по уравнению градуировочной прямой, а массу вычисляли по формуле 2:

$$m(\text{бет}) = \frac{C(\text{бет}) \cdot V(\text{общ}) \cdot V_2 \cdot P}{10^6 \cdot a(\text{мази}) \cdot V_1} \quad (2)$$

где  $C(\text{бет})$  – концентрация активной фармацевтической субстанции бетаксолола гидрохлорида, мкг/мл;  $V(\text{общ})$  – объем спирта этилового 95%, в котором растворена навеска мази «Бетаксолозоль»;  $V_1, V_2$  – фактор разведения;  $P$  – масса мази по прописи, г;  $a(\text{мази})$  – навеска мази, г.

### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В рамках разработки способа количественного анализа бетаксолола гидрохлорида в составе мази «Бетаксолозоль» проводили регистрацию спектров УФ-поглощения бета-блокатора в среде спирта этилового 95% (рис. 1, кривая 4). Зафиксировано наличие двух экстремальных полос с максимумами поглощения при длинах волн 222-224 нм ( $\epsilon = 7045.50$ ) и 275-276 нм ( $\epsilon = 1422.50$ ), а также одного минимума при 242-244 нм ( $\epsilon = 196.50$ ).

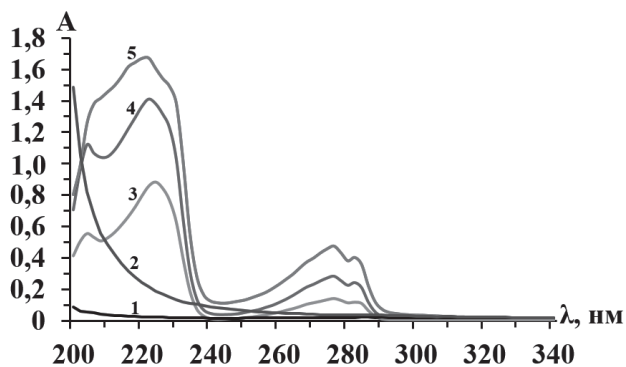


Рис. 1. Кривые зависимости оптической плотности бетаксолола гидрохлорида, Тизоль геля и этанола от длины волны: 1 – этанольный раствор Тизоль геля  $4.0 \cdot 10^{-5}$  моль/л; 2 – этанол; 3 – этанольная вытяжка бетаксолола гидрохлорида из мази  $1.0 \cdot 10^{-4}$  моль/л; 4 – этанольный раствор бетаксолола гидрохлорида  $2.0 \cdot 10^{-4}$  моль/л; 5 – этанольный раствор бетаксолола гидрохлорида  $3.0 \cdot 10^{-4}$  моль/л и Тизоль геля  $1.0 \cdot 10^{-5}$  моль/л

В результате проведенных экспериментов установлено, что электронные спектральные кривые бетаксолола гидрохлорида в смеси с Тизоль гелем (рис. 1, кривая 5) и в этанольной вытяжке из мази (рис. 1, кривая 3) по положению и форме экстремальных полос не отличаются от УФ-спектра поглощения бета-блокатора в этаноле.

Для определения содержания бетаксолола гидрохлорида в мази исследования проводили в максимуме поглощения при длине волны 224 нм, используя этанольную вытяжку из мази. Тизоль гель очень мало растворим в спирте этиловом 95% и практически не поглощает свет в области 224 нм. Таким образом, аквакомплекс глицеро-сольвата титана, частично перешедший в этанольную среду, не оказывает существенного влияния на результаты количественного анализа бетаксолола гидрохлорида в мази.

Валидационную оценку способа количественного анализа бетаксолола гидрохлорида проводили по параметрам специфичности, линейности, прецизионности и правильности.

С целью определения специфичности анализировали УФ-спектры поглощения спирта этилового 95% и этанольного раствора Тизоль геля (рис. 1, кривые 1 и 2). Обнаружено, что спектры «плацебо» не содержат характерные экстремальные полосы, которые наблюдаются для растворов бета-адреноблокатора.

Для бетаксолола гидрохлорида показана линейность в диапазоне  $4.0 - 24.0$  мкг/мл. Через предел обнаружения с учетом градуировочного коэффициента рассчитывали чувствительность анализа (табл. 1).

При проведении эксперимента установили, что величина свободного члена линейного уравнения не имеет статистической значимости (табл. 2), значение коэффициента корреляции составляет  $0,9996$ , чувствительность количествен-

Таблица 1

Анализ линейности способа спектрофотометрического количественного анализа бетаксолола гидрохлорида

$x_i$ , мкг/мл	$y_i$	$x_i \cdot y_i$	$x_i^2$	$y_i^2$	b	C, мкг/мл
4	0.11	0.44	16	0.0121	0.0275	0.727
8	0.23	1.84	64	0.0529		
12	0.34	4.08	144	0.1156		
16	0.44	7.04	256	0.1936		
20	0.55	11.00	400	0.3025		
24	0.65	15.60	576	0.4225		
84	2.32	40.00	1456	1.0992		

Таблица 2

Результаты расчета параметров линейной зависимости

Уравнение регрессии	Коэффициент корреляции	$ a  \leq t(P; f) \cdot S_a$ при $P = 95\%$	Уравнение прямой
$y = 0.0275x + 0.0106$	0.9996	$0.0106 < 0.0172$	$y = 0.0275x$

ного определения бетаксолола гидрохлорида равна 0.727 мкг/мл при  $A_{\min} = 0.02$ . Экспериментальные данные позволяют перейти к уравнению прямой, проходящей через начало координат.

На основании данных опытов строили градуировочный график (рис. 2), на котором наблюдается прямая зависимость между концентрацией бетаксолола гидрохлорида и оптической плотностью. Подчинение растворов основному закону светопоглощения в диапазоне концентраций бетаксолола гидрохлорида от 2.0 мкг/мл до 32.0 мкг/мл позволяет проводить количественный анализ его в мази с использованием спектрофотометрического метода.

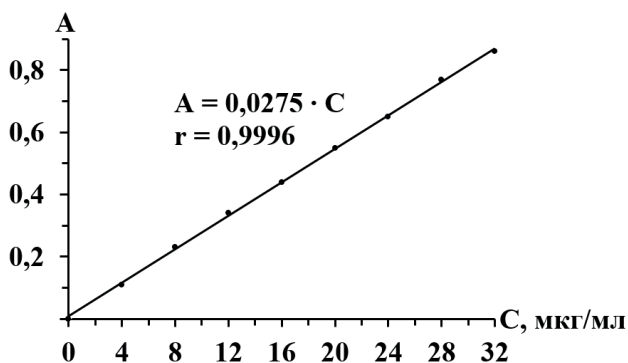


Рис. 2. Градуировочная прямая линейной зависимости оптической плотности от концентрации бетаксолола гидрохлорида в растворе

Результаты оценки прецизионности приведены в таблице 3. Значения стандартного отклонения и относительной ошибки не превышают критических значений. При оценке правильности установили, что полученные результаты не содержат систематической погрешности ( $t_{\text{выч}} < t(95\%; 7)$ ).

Исследования показали, что растворы бетаксолола гидрохлорида демонстрируют приемлемую линейность, прецизионность и правильность в диапазоне концентраций от 2.0 до 32.0 мкг/мл (аналитическая область).

В ходе исследования апробировали способ определения количественного содержания бетаксолола гидрохлорида в моделируемой смеси и мази «Бетаксололь». Полученные результаты эксперимента систематизированы и представлены в таблицах 4 и 5.

На основании результатов проведенных экспериментов установлено, что содержание бетаксолола гидрохлорида в моделируемой смеси варьируется в пределах от 0.0497 г до 0.0538 г (табл. 4) при допустимой норме отклонений 0.040 – 0.060 г [22].

Согласно данным опытов (табл. 5), масса активной фармацевтической субстанции в мази «Бетаксололь» составляет от 0.0483 г до 0.0556 г, что соответствует установленным нормативной документацией значениям для мягких лекарственных форм.

Таблица 3

Результаты оценки правильности и прецизионности способа количественного анализа бетаксолола гидрохлорида

Первый провизор-аналитик			Второй провизор-аналитик			Метрологические характеристики
A	Найдено		A	Найдено		
	C, мкг/мл	$x_i(W)$ , %		C, мкг/мл	$x_i(W)$ , %	
0.438	15.93	99.55	0.445	16.18	101.14	Первый провизор-аналитик $\bar{x} = 100.05\%$ , $S = 2.000$ , $S\bar{x} = 0.707$ $\Delta\bar{x} = 1.68$ , $\epsilon_{\text{отн}} = \pm 1.68\%$ $\Delta = 100.05 \pm 1.68\%$ Второй провизор-аналитик $\bar{x} = 100.09\%$ , $S = 2.131$ , $S\bar{x} = 0.753$ $\Delta\bar{x} = 1.78$ , $\epsilon_{\text{отн}} = \pm 1.78\%$ $\Delta = 100.09 \pm 1.78\%$
0.440	16.22	101.36	0.439	15.96	99.77	
0.452	16.44	102.73	0.453	16.47	102.95	
0.434	15.78	98.53	0.427	15.53	97.05	
0.429	15.59	97.44	0.434	15.78	98.53	
0.438	15.93	99.55	0.439	15.96	99.77	
0.452	16.44	102.73	0.453	16.47	102.95	
0.434	15.78	98.53	0.434	15.78	98.53	

Таблица 4

Результаты количественного анализа бетаксолола гидрохлорида в моделируемой смеси по уравнению градуировочной зависимости

№ п/п	Оптическая плотность	Расчитанные показатели			Допустимые отклонения	
		C, мкг/мл	W, %	m, г	%	г
1	0.453	16.47	0.52	0.0515	± 20.0	0.040 - 0.060
2	0.442	16.07	0.50	0.0502		
3	0.455	16.55	0.52	0.0517		
4	0.450	16.36	0.51	0.0511		
5	0.437	15.89	0.50	0.0497		
6	0.473	17.20	0.54	0.0538		
7	0.452	16.44	0.51	0.0514		
8	0.454	16.51	0.52	0.0516		

Результаты количественного анализа бетаксолола гидрохлорида в мази «Бетаксолозол» по уравнению градуировочной зависимости

№ п/п	Взято, г		А	Рассчитанные показатели			Допустимые отклонения	
	мази	Тизоль геля		С, мкг/мл	т, г	W, %	г	%
1	0.2030	0.2023	0.471	17.13	0.0527	0.53	0.040 - 0.060	± 20.0
2	0.2030	0.2023	0.497	18.07	0.0556	0.56		
3	0.2030	0.2023	0.490	17.82	0.0549	0.55		
4	0.2030	0.2023	0.467	16.98	0.0523	0.52		
5	0.2030	0.2023	0.432	15.71	0.0484	0.48		
6	0.2030	0.2023	0.446	16.22	0.0499	0.50		
7	0.2030	0.2023	0.431	15.67	0.0483	0.48		
8	0.2030	0.2023	0.439	15.96	0.0491	0.49		

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного нами исследования разработан способ спектрофотометрического количественного анализа бетаксолола гидрохлорида в моделируемой смеси и мази «Бетаксолозол» с относительной ошибкой не более  $\pm 1.80\%$ . Проведена валидация способа анализа содержания лекарственного средства, который отвечает установленным параметрам специфичности, линейности, прецизионности и правильности.

Разработанная спектрофотометрическая методика анализа бетаксолола гидрохлорида в мази «Бетаксолозол» может быть рекомендована для включения в нормативно-техническую документацию в раздел «Количественное определение», что позволит контролировать качество лекарственного препарата в процессе изготовления (производства) и хранения.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Григорьева Н.Ю., Илюшина Т.П., Колосова К.С. // Кардиология. 2022. Т. 62. № 1. С. 32-39.
2. Осипова О.А., Гостева Е.В., Голивец Т.П., Белоусова О.Н., Землянский О.А., Покровский М.В., Головин А.И., Григоренко Н.В., Мережко А.А. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021. Т. 20. № 7. С. 32-40.
3. Прошляков А.Ю., Чомахидзе П.Ш., Новикова Н.А. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2021. Т. 17. № 3. С. 492-497.
4. Романов Д.В., Горбатова Н.Е., Золотов С.А., Тертычный А.С. Патент РФ, № 2617516, 2017.
5. Гавеля Е.Ю., Рогинский В.В., Надточий А.Г., Котлукова Н.П., Мустафина Ф.Н., Бычкова И.Ю. // Стоматология. 2021. Т. 100. № 5. С. 30-37.
6. Hutchinson A.K., Kraker R.T., Pineles S.L., VanderVeen D.K., Wilson L.B., Galvin J.A., Lambert S.R. // Ophthalmology. 2019. Vol. 126, pp. 146-155.
7. Шарафанович Е.М., Конопля Н.Е., Аверин В.И. // Новости хирургии. 2019. Т. 27. № 1. С. 81-90.

8. Леоте-Лабрезе К., Дюма де ля Рок Э., Тэб А., Тамбо Ж.Б. Патент РФ, № 2471500, 2013.

9. Шарафанович Е.М., Конопля Н.Е., Аверин В.И. // Онкологический журнал. 2019. Т. 13. № 1(49). С. 103-109.

10. Эсауленко А.Н., Моисеева А.Ю., Иванников А.А., Братищев И.В., Алиджанова Х.Г. // Медицинский алфавит. 2021. № 25. С. 12-19.

11. Chantasart D., Hao J., Li S.K. // Pharmaceutical research. 2013. Vol. 30, pp. 866-877.

12. Zhang Q., Chantasart D., Li S.K. // Journal of Pharmaceutical Sciences. 2015. Vol. 104, pp. 1721-1731.

13. Емельянов А.А., Махотина М.В., Петров А.Ю., Смагина Т.А. // «Результаты современных научных исследований и разработок», сборник статей XIII Всероссийской научно-практической конференции, Пенза, 2021, с. 220-225.

14. Попова М.И., Цап Н.А., Кобелева Т.А., Сичко А.И., Борисов С.А., Руфова Е.В. // Интернаука. 2021. № 46-1. С. 56-61.

15. Махотина М.В., Петров А.Ю. // «Фундаментальная наука и технологии - перспективные разработки», материалы XIV международной научно-практической конференции, North Charleston, USA, 2018. С. 96-98.

16. Жиликова Е.Т., Агарина А.В., Новиков О.О., Кузьмичева О.А., Наплеков Д.К. // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2018. № 3(67). С. 56-59.

17. Кобелева Т.А., Сичко А.И., Попова М.И., Шаповалова Е.М. // Человек и его здоровье. 2021. Т. 24, № 4. С. 83-90.

18. Ельцова Н.О., Голубицкий Г.Б., Будко Е.В. // Журнал аналитической химии. 2014. Т. 69. № 10. С. 1011-1023.

19. Баранов Ю.Н., Шорманов В.К., Коваленко Е.А., Рымарова М.В. // Фармация. 2018. Т.67. №5. С. 8-14.

20. Кобелева Т.А., Сичко А.И., Замаараева А.И., Бессонова Н.С. // Разработка и регистрация лекар-

Попова М.И., Кобелева Т.А., Сичко А.И.

ственных средств. 2021. Т. 10. №3. С. 70-75.

21. Замараева А.И., Бессонова Н.С., Кобелева Т.А., Сичко А.И. // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2020. Т. 19. № 2. С. 155-162.

22. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV издание. – Москва, 2023. – URL: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/> (дата обращения: 03.10.2023).

*Тюменский государственный медицинский университет*

*Попова М.И., аспирант кафедры химии и фармакогнозии*

*E-mail: igorpopow2013@yandex.ru*

*Tyumen State Medical University  
Popova M.I., Post-graduate Student of the  
Department of Chemistry and Pharmacognosy  
E-mail: igorpopow2013@yandex.ru*

*\*Кобелева Т.А., д.фарм.н., профессор, заведующий кафедрой химии и фармакогнозии*

*E-mail: kobeleva@tyumsmu.ru*

*Kobeleva T.A., PhD., DSci., Full Professor, Head  
of the Department of Chemistry and Pharmacognosy  
E-mail: kobeleva@tyumsmu.ru*

*Сичко А.И., д.фарм.н., профессор, профессор кафедры химии и фармакогнозии*

*E-mail: sichko@tyumsmu.ru*

*Sichko A.I., PhD., DSci., Full Professor, of the  
Department of Chemistry and Pharmacognosy  
E-mail: sichko@tyumsmu.ru*

## **DEVELOPMENT OF A METHOD FOR THE QUANTITATIVE DETERMINATION OF BETAXOLOL HYDROCHLORIDE IN OINTMENTS FOR THE TREATMENT OF HEMANGIOMAS**

**M.I. Popova, T.A. Kobeleva, A.I. Sichko**

*Tyumen State Medical University*

**Abstract.** In medical practice for the treatment of hyperplasia of blood vessels (hemangiomas), enteral, topical and external use of beta-adrenoblockers has recently been practiced. At the same time, pharmacotherapy using application dosage forms of adrenoreceptor antagonists has advantages over oral administration for a number of reasons: convenience of use, high bioavailability, local effect on the pathological process, hence the absence of systemic side effects (bradycardia, hypotension, bronchospasm, insomnia).

The development of a new pharmacologically active composition and its subsequent introduction into extemporaneous manufacturing and industrial production requires a comprehensive study of the properties of the drug, using modern sensitive, accurate and objective methods of research. The actual task of modern pharmaceutical analysis is the development of analytical techniques for quality control of new drug compositions.

The aim of this work was to develop and validate a method for the quantitative determination of betaxolol hydrochloride in ointment for the treatment of hemangiomas. The active pharmaceutical substance of betaxolol hydrochloride of synthetic origin, Tizol gel (titanium glycerosolvate aquacomplex) and “Betaxolosol” ointment 0.5% (betaxolol hydrochloride 0.05 g, Tisol gel up to a total mass of 10.0 g) were used for quantitative content estimation. The study used the method of spectrophotometry in the ultraviolet (UV) region, measuring the optical density was carried out on an SF-2000 device in cuvettes with a working layer thickness of 1 cm. Statistical processing of experimental data was performed using the Microsoft Office Excel 2016 application software and the regression analysis method. The technique was evaluated by validation parameters of specificity, linearity, precision and correctness.

While studying the electronic spectral curves of betaxolol hydrochloride, it was determined that its

analysis is rational at a wavelength of 224 nm. In the process of conducting the experiment, the sensitivity of the selective beta-blocker determination was established, which is equal to  $0.727 \mu\text{g/mL}$  at  $A(\text{min}) = 0.02$ . The results of quantitative analysis of betaxolol hydrochloride in the pharmacological composition "Betaxolozol" showed that the mass of the drug (0.0483-0.0556 g) is within the permissible limits according to the regulatory documentation for soft dosage forms.

Within the framework of the present study the optimal conditions for realization of spectrophotometric method of analysis were selected, on the basis of which the method of quantitative determination of betaxolol hydrochloride in soft dosage form "Betaxolozol" with relative error not exceeding  $\pm 1.80\%$  was developed and validated.

**Keywords:** betaxolol hydrochloride, Tizol gel, UV spectrophotometry, quantification, validation

## REFERENCES

1. Grigoryeva N.Yu., Ilyushina T.P., Kolosova K.S., *Cardiology*, 2022, Vol. 62, No. 1, pp. 32-39.
2. Osipova O.A., Gosteva E.V., Golivets T.P., Belousova O.N., Zemlyansky O.A., Pokrovsky M.V., Golovin A.I., Grigorenko N.V., Merezko A.A., *Cardiovascular therapy and prevention*, 2021. Vol. 20, No. 7, pp. 32-40.
3. Proshlyakov A.Yu., Chomakhidze P.Sh., Novikova N.A., *Rational pharmacotherapy in cardiology*, 2021, Vol. 17, No. 3, pp. 492-497.
4. Romanov D.V., Gorbatova N.E., Zolotov S.A., Tertychny A.S. Patent RF, no. 2617516, 2017.
5. Gavelya E.Yu., Roginsky V.V., Nadtochiy A.G., Kotlukova N.P., Mustafina F.N., Bychkova I.Yu., *Stomatology*, 2021, Vol. 100, No. 5, pp. 30-37.
6. Hutchinson A.K., Kraker R.T., Pineles S.L., VanderVeen D.K., Wilson L.B., Galvin J.A., Lambert S.R., *Ophthalmology*, 2019, Vol. 126, pp. 146-155.
7. Sharafanovich E.M., Konoplya N.E., Averin V.I., *News of surgery*, 2019, Vol. 27, No. 1, pp. 81-90.
8. Leothe labrese K., Dumas de la roque E., Thaeb A., Tambo J.B. Patent RF, no. 2471500, 2013.
9. Sharafanovich E.M., Konoplya N.E., Averin V. I., *J. of Oncology*, 2019, Vol. 13, No. 1(49), pp. 103-109.
10. Esaulenko A.N., Moiseeva A.Yu., Ivannikov A.A., Bratishchev I.V., Alijanova H.G., *Medical Alphabet*, 2021, No. 25, pp. 12-19.
11. Chantasart D., Hao J., Li S.K., *Pharmaceutical research*, 2013, Vol. 30, pp. 866-877.
12. Zhang Q., Chantasart D., Li S.K., *J. of Pharmaceutical Sciences*, 2015, Vol. 104, pp. 1721-1731.
13. Emel'yanov A.A., Makhotina M.V., Petrov A.Yu., Smagina T.A. «Results of modern scientific research and development», collection of articles of the XIII All-Russian scientific and practical conference, Penza, 2021, pp. 220-225.
14. Popova M.I., Tsap N.A., Kobeleva T.A., Sichko A.I., Borisov S.A., Rufova E.V., *Internauka*, 2021, No. 46-1, pp. 56-61.
15. Makhotina M.V., Petrov A. Yu. «Fundamental science and technology - promising developments», *Proceedings of the XIV International Scientific and Practical Conference*, North Charleston, USA, 2018, pp. 96-98.
16. Zhilyakova E.T., Agarina A.V., Novikov O.O., Kuzmicheva O.A., Naplekov D.K., *Bulletin of the Volgograd State Medical University*, 2018, No. 3(67), pp. 56-59.
17. Kobeleva T.A., Sichko A.I., Popova M.I., Shapovalova E.M., *Humans and their health*, 2021, Vol. 24, No. 4, pp. 83-90.
18. Yeltsova N.O., Golubitsky G.B., Budko E.V., *J. of Analytical Chemistry*, 2014, Vol. 69, No. 10, pp. 1011-1023.
19. Baranov Yu.N., Shormanov V.K., Kovalenko E.A., Rymarova M.V., *Pharmacy*, 2018, Vol. 67, No 5, pp. 8-14.
20. Kobeleva T.A., Sichko A.I., Zamaraeva A.I., Bessonova N.S. *Drug development & registration*, 2021, Vol.10, No 3, pp. 70-75.
21. Zamaraeva A.I., Bessonova N.S., Kobeleva T.A., Sichko A.I., *Bulletin of the Smolensk State Medical Academy*, 2020, Vol. 19, No. 2, pp. 155-162.
22. *State Pharmacopoeia of Russian Federation. XV edition.* – Moscow, 2023. – URL: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/>