

РОЗРОБКА СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНОЇ МЕТОДИКИ ВИЗНАЧЕННЯ МЕТОПРОЛОЛУ В ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБАХ

Вступ. Наведена в Європейській Фармакопеї методика визначення метопрололу в субстанції унеможливує кількісне визначення метопрололу тартрату в таблетках. Учені розробили ряд методик кількісного визначення метопрололу тартрату в моно- та комбінованих лікарських засобах. Проте вони вимагають дорогого обладнання або ж використання токсичних розчинників.

Мета дослідження – розробити просту, експресну, недорогу методику кількісного визначення метопрололу тартрату в таблетках з дотриманням принципів “зеленої” хімії методом УФ-спектрофотометрії.

Методи дослідження. Для виконання дослідження ми використовували фармакопейний стандартний зразок метопрололу тартрату (“Sigma-Aldrich”, $\geq 98\%$, високоефективна рідинна хроматографія), метанол Р (“Honeywell Riedel-de Haen™”, $99,9\%$), таблетки “Метопролол”, 50 мг (трьох різних українських виробників лікарських засобів). Оптичну густину в УФ-ділянці вимірювали у кварцових кюветках (1 см) на двопробному сканувальному спектрофотометрі “Shimadzu UV-1800” (Японія) із застосуванням програмного пакета UV-Probe 2.62.

Результати й обговорення. УФ-спектр метанольного вилучення з таблеток метопрололу має інтенсивно виражену смугу поглинання за довжини хвилі 224 нм, фармакопейного стандартного зразка метопрололу тартрату в метанолі – 224 нм, що дало можливість провести кількісне визначення при вказаній довжині хвилі. Невизначеність пробопідготовки (Δ_{sp}) для визначення метопрололу в таблетках становила 1,66 %, повна невизначеність аналітичної методики (Δ_{as}) визначення метопрололу в таблетках – 1,80 %. Рівняння регресії – $y = 0,0314x - 0,2942$, коефіцієнт кореляції – 0,9964. Параметри лінійності відповідали вимогам ДФУ на всьому діапазоні застосування аналітичної методики (20–36 мкг/мл). Межа виявлення метопрололу становила 3,27 мкг/мл, межа кількісного визначення – 9,92 мкг/мл. Прецизійність експериментальних результатів характеризувалася низьким стандартним відхиленням у досліджуваному діапазоні концентрацій метопрололу, а систематична похибка була на рівні 0,04 %. При вивченні робастності аналітичної методики встановлено, що розчини стабільні впродовж 2 год. Оцінка “зеленості” аналітичної методики за допомогою аналітичної еко-шкали та методу AGREE (Analytical GREENness) доводить, що розроблена методика є відмінною відповідно до принципів “зеленої” хімії.

Висновки. Розроблено просту, експресну методику кількісного визначення метопрололу тартрату в таблетках з дотриманням принципів “зеленої” хімії методом УФ-спектрофотометрії. Запропоновану спектрофотометричну методику визначення метопрололу в лікарських засобах можна застосовувати в рутинній роботі лабораторій з контролю якості лікарських засобів з обмеженим бюджетом, оскільки вона не вимагає дорогого обладнання.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: валідація; кількісне визначення; метопролол; спектрофотометрія; таблетки.

ВСТУП. Сучасні стандарти лікування пацієнтів з ішемічною хворобою серця та гіпертензією включають як доказові засоби нейрогуморальної модуляції (блокатори β -адренорецепторів, інгібітори ангіотензинперетворювального ензиму), гемодинамічної підтримки (нітрати, антагоністи кальцію) й інші засоби, що поліпшують прогноз щодо тривалості та якості життя пацієнтів (статици, ацетилсаліцилова кислота) [1]. Метопролол – селективний β_1 -блокатор (кардіоселек-

тивний) адренорецепторів, для перорального приймання, випускають у вигляді таблеток. Метопрололу тартрат, біс[(2RS)-1-[4-(2-метоксиетил)феноксид]-3-[(1-метилетил)аміно]пропан-2-ол] (2R,3R)-2,3-дигідроксибутандіоат, – водорозчинна молекула (0,402 мг/мл), $\log P=1,8$, pK_a (strongest acidic)=14,09, pK_a (strongest basic)=9,67 [2]. В Європейській Фармакопеї 10-го видання є монографія на субстанцію метопрололу тартрату [3]. Проте наведена в ній методика визначення метопрололу в субстанції унемож-

ливають кількісне визначення метопрололу в таблетках. Учені розробили ряд методик кількісного визначення метопрололу тартрату в моно- та комбінованих лікарських засобах [4–13]. Проте вони вимагають дорогого обладнання або ж використання токсичних розчинників.

Мета дослідження – розробити просту, експресну, недорогу методику кількісного визначення метопрололу тартрату в таблетках з дотриманням принципів “зеленої” хімії методом УФ-спектрофотометрії.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Для виконання дослідження ми застосовували фармакопейний стандартний зразок (ФСЗ) метопрололу тартрату (“Sigma-Aldrich”, $\geq 98\%$, високоефективна рідинна хроматографія), метанол Р (“Honeywell Riedel-de Haen™”, 99,9%), таблетки “Метопролол”, 50 мг (трьох різних українських виробників лікарських засобів).

Оптичну густину в УФ-ділянці вимірювали у кварцових кюветках (1 см) на двопроменевому сканувальному спектрофотометрі “Shimadzu UV-1800” (Японія) із застосуванням програмного пакета UV-Probe 2.62. Також використовували ваги лабораторні електронні “RAD wAG AS 200/C”, ультразвукову баню “Sonorex Digitec DT100H”, мірний посуд класу А. Визначали валідаційні характеристики і виконували статистичну обробку відповідно до вимог ДФУ 2.0 [14] та ІСН Q2 [15].

Приготування випробовуваного розчину таблеток метопрололу

Точну наважку порошку розтертих таблеток, еквівалентну 25 мг метопрололу тартрату, помі-

щають у мірну колбу місткістю 50,00 мл, додають 30 мл метанолу Р, нагрівають упродовж 5–10 хв на водяній бані при температурі 50 °С, охолоджують і доводять об’єм розчину до мітки метанолом Р, перемішують та фільтрують.

У мірну колбу місткістю 25,00 мл поміщають 1 мл отриманого розчину, додають 15 мл метанолу Р, розчиняють і доводять об’єм розчину до мітки метанолом Р, перемішують.

Приготування розчину ФСЗ метопрололу тартрату

У мірну колбу місткістю 50,00 мл поміщають 25,0 мг ФСЗ метопрололу тартрату, додають 30 мл метанолу Р, розчиняють і доводять об’єм розчину до мітки метанолом Р, ретельно перемішують.

У мірну колбу місткістю 25,00 мл поміщають 1 мл отриманого розчину, додають 15 мл метанолу Р, розчиняють і доводять об’єм розчину до мітки метанолом Р, перемішують.

Компенсаційний розчин. Метанол Р

Оптичну густину випробовуваного розчину і розчину порівняння вимірюють за довжини хвилі 224 нм відносно компенсаційного розчину.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Попередньо спектрофотометрували метанольні вилучення з таблеток метопрололу тартрату. Як впливає зі спектральних кривих на рисунку 1, УФ-спектр метанольного вилучення з таблеток метопрололу має інтенсивно виражену смугу поглинання за довжини хвилі 224 нм, ФСЗ метопрололу тартрату в метанолі – за довжини хвилі 224 нм, що дало можливість провести кількісне визначення при вказаній довжині хвилі.

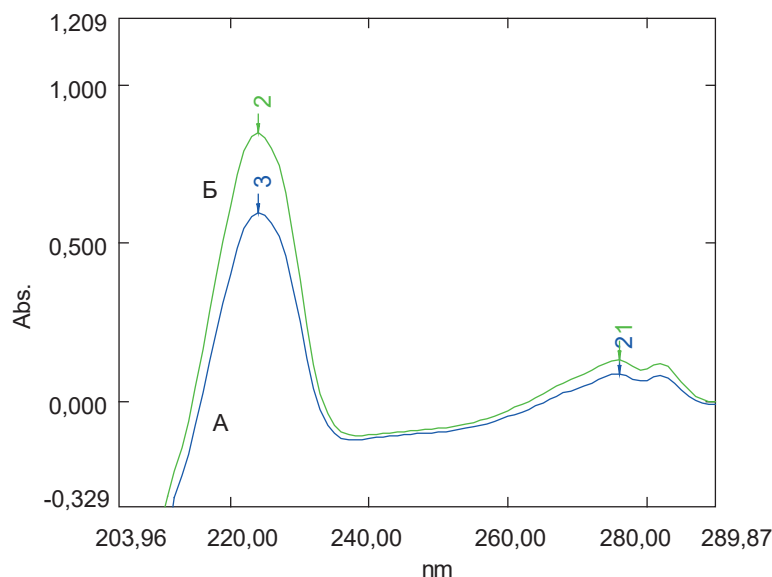


Рис. 1. Електронні спектри поглинання метанольних розчинів за умов кількісного визначення для: А – фармакопейного стандартного зразка метопрололу тартрату (розчин порівняння), Б – метанольного вилучення з таблеток метопрололу (випробовуваний розчин).

Результати кількісного визначення метопрололу в трьох лікарських засобах українських виробників та метрологічні характеристики наведено в таблиці 1.

Валідацію аналітичної методики проводили за основними валідаційними характеристиками, такими, як: специфічність, лінійність, прецизійність, правильність, робасність, діапазон застосування.

Для підтвердження коректності аналітичної методики проводять прогнозування повної невизначеності методики. Розрахунок невизначеності пробопідготовки для кількісного визначення таблеток наведено в таблиці 2.

Згідно з таблицею 2, невизначеність пробопідготовки (Δ_{sp}) для визначення метопрололу в таблетках становить 1,66 %. Найбільшу невизначеність у пробопідготовку вносять операції 3 та 7 – взяття аліквоти піпеткою 1,0 мл, як впли-

ває з розподілу невизначеності пробопідготовки за операціями.

Повна невизначеність аналітичної методики (Δ_{As}) визначення метопрололу в таблетках становить 1,80 %:

$$\Delta_{As} = 1,80 \% \leq \max \Delta_{As} = 3,2 \%$$

Прогнозована повна невизначеність результатів аналізу не перевищувала критичних значень ($\max \Delta_{As}$). Це свідчить про те, що запропонована спектрофотометрична методика визначення метопрололу в таблетках даватиме коректні результати в інших аналітичних лабораторіях.

Специфічність методики кількісного визначення доводили шляхом порівняння положення максимумів інтенсивності оптичної густини випробовуваного розчину і розчину порівняння метопрололу (див. рис. 1). Як видно з рисунка 1, допоміжні речовини таблеток не впливають на

Таблиця 1 – Результати кількісного визначення метопрололу в лікарських засобах

Лікарський засіб	Знайдено, г	Метрологічні характеристики
Таблетки 0,025 г, виробник 1	0,02495	$\bar{m} = 0,02498$ г $S = 9,47 \times 10^{-5}$ $t = 2,57$ $\Delta x = 9,94 \times 10^{-5}$ RDS = 0,38 $\varepsilon = 0,40$ %
	0,02491	
	0,02508	
	0,02497	
	0,02487	
	0,02511	
Таблетки 0,025 г, виробник 2	0,02507	$\bar{m} = 0,02498$ г $S = 1,05 \times 10^{-4}$ $t = 2,57$ $\Delta x = 1,1 \times 10^{-4}$ RDS = 0,42 $\varepsilon = 0,44$ %
	0,02501	
	0,02491	
	0,02494	
	0,02514	
	0,02486	
Таблетки 0,025 г, виробник 3	0,02514	$\bar{m} = 0,02499$ г $S = 1,47 \times 10^{-4}$ $t = 2,57$ $\Delta x = 1,54 \times 10^{-4}$ RDS = 0,59 $\varepsilon = 0,62$ %
	0,02511	
	0,02484	
	0,02494	
	0,02509	
	0,02480	

Таблиця 2 – Розрахунок невизначеності пробопідготовки для кількісного визначення метопрололу в таблетках

Операція пробопідготовки	Параметр розрахункової формули	Невизначеність, %
Розчин порівняння		
1. Взяття наважки ФСЗ метопрололу тартрату	m_0	$0,2 \text{ мг}/25 \text{ мг} \times 100 \% = 0,80$
2. Доведення до об'єму в мірній колбі місткістю 50,00 мл	50	0,17
3. Взяття аліквоти піпеткою 1,0 мл	1,0	0,98
4. Доведення до об'єму в мірній колбі місткістю 25,00 мл	25	0,23
Випробовуваний розчин		
5. Взяття наважки таблеток	m_1	$0,2 \text{ мг}/105 \text{ мг} \times 100 \% = 0,19$
6. Доведення до об'єму в мірній колбі місткістю 50,00 мл	50	0,17
7. Взяття аліквоти піпеткою 1,0 мл	1,0	0,98
8. Доведення до об'єму в мірній колбі місткістю 25,00 мл	25	0,23

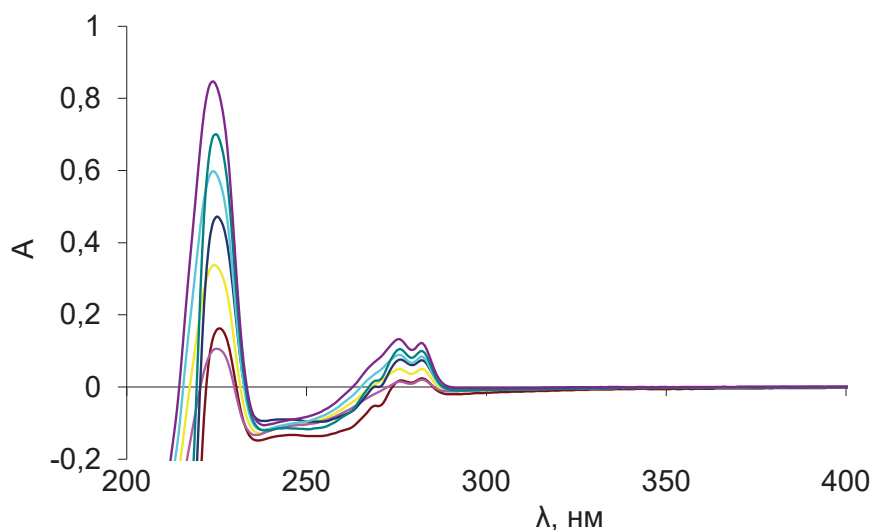


Рис. 2. Електронні спектри поглинання метанольних розчинів метопрололу за умов вивчення лінійності аналітичної методики.

оптичну густина за умов кількісного визначення метопрололу в таблетках.

Лінійність визначали на всьому діапазоні застосування аналітичної методики (20–36 мкг/мл) відповідно до вимог ДФУ. Електронні спектри поглинання метанольних розчинів метопрололу за умов вивчення лінійності аналітичної методики показано на рисунку 2.

Графік залежності оптичної густини від концентрації метопрололу представлено на рисунку 3. Параметри лінійності (див. рис. 3) відповідають вимогам ДФУ на всьому діапазоні застосування аналітичної методики (20–36 мкг/мл). Межа виявлення метопрололу становила 3,27 мкг/мл, межа кількісного визначення – 9,92 мкг/мл.

Для перевірки правильності та прецизійності аналітичної методики готували суміші з точно відомим вмістом метопрололу, які охоплювали діапазон застосування методики (з концентра-

цією 70–130 % від номінальної). Систематичну похибку $\delta\%$ (для правильності) та відносний довірчий інтервал Δz (для прецизійності) розраховували відповідно до вимог ДФУ. Результати розрахунків наведено в таблиці 3.

Як впливає з таблиці 3, систематична похибка аналітичної методики становить $\delta\%$ 0,04, що вказує на достатню близькість середніх результатів отриманих оптичних густин до номінальних значень.

З метою визначення робастності аналітичної методики було розраховано стійкість аналізованих розчинів упродовж 2 год. Результати вивчення стабільності випробовуваного розчину наведено в таблиці 4. Розчини стабільні протягом 2 год.

Ми розробили УФ-спектрофотометричну методику визначення метопрололу в таблетках з урахуванням принципів “зеленої” хімії. Оцінку “зеленості” аналітичної методики проводили за

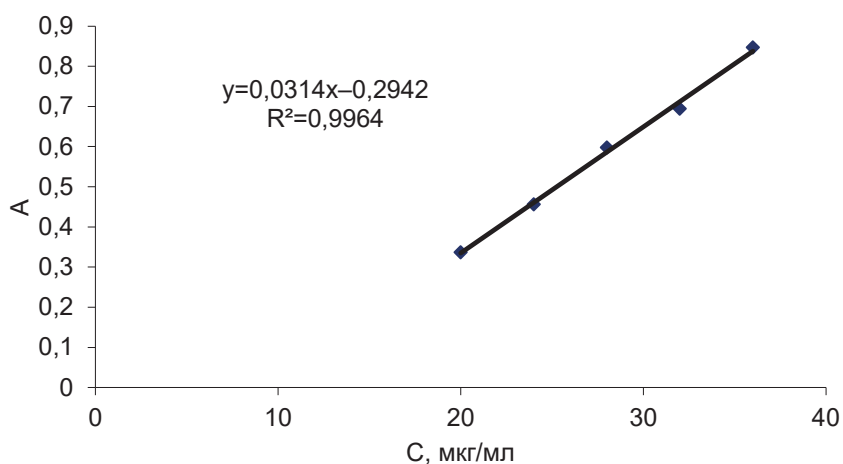


Рис. 3. Графік залежності оптичної густини від концентрації метопрололу.

Таблиця 3 – Результати вивчення правильності та прецизійності методики визначення метопрололу

Модельний розчин	Вміст, %		Відношення знайденого до введеного, $Z_i = (Y_i/X_i) \cdot 100 \%$
	введено, $X_i = (m_i/m_{is}) \cdot 100 \%$	знайдено, $Y_i = (A_i/A_{is}) \cdot 100 \%$	
M ₁	69,91	70,09	100,26
M ₂	80,06	80,05	99,99
M ₃	90,09	90,01	99,91
M ₄	95,07	95,01	99,94
M ₅	100,14	100,09	99,95
M ₆	105,04	105,11	100,07
M ₇	110,08	110,17	100,08
M ₈	119,95	120,09	100,12
M ₉	130,02	130,09	100,05
Середнє значення, Z , %			100,04
Стандартне відхилення, S_z , %			0,12
Відносний довірчий інтервал $\Delta z = t(95\%, 8) \cdot S_z = 2,3060 S_z$, %			0,28
Критичне значення для збіжності результатів $\Delta z \leq \max \Delta_{As} = 3,2 \%$			Виконується (<3,2)
Систематична похибка $\delta = Z - 100 $, %			0,04
Критерій невизначеності систематичної похибки $\delta \leq \max \delta \%$			Виконується
Загальний висновок про методику			Коректна

Таблиця 4 – Результати вивчення стабільності випробовуваного розчину метопрололу (1) та розчину порівняння метопрололу (2)

№	t, хв						Асер	RSD _t , %
	0	20	40	60	80	120		
1	0,337	0,335	0,334	0,331	0,330	0,327	0,332	1,10
2	0,327	0,324	0,324	0,321	0,320	0,318	0,322	1,01

допомогою аналітичної еко-шкали та методу AGREE (Analytical GREENess) [16, 17]. Бал аналітичної еко-шкали становив 91. Результати вивчення “зеленості” аналітичної методики з використання методу AGREE наведено на рисунку 4.



Рис. 4. Результати вивчення “зеленості” аналітичної методики з використання методу AGREE.

Результати, наведені на рисунку 4, вказують на те, що УФ-спектрофотометричну методику визначення метопрололу в таблетках розроблено відповідно до принципів “зеленої” хімії.

ВИСНОВКИ. 1. Розроблено просту, експрес-ну методику кількісного визначення метопроло-

лу тартрату в таблетках з дотриманням принципів “зеленої” хімії методом УФ-спектрофотометрії.

2. За визначеними валідаційними характеристиками (специфічність, лінійність, прецизійність, правильність та робастність) методика є коректною. Рівняння регресії – $y = 0,0314x - 0,2942$, коефіцієнт кореляції – 0,9964. Параметри лінійності відповідали вимогам ДФУ на всьому діапазоні застосування аналітичної методики (20–36 мкг/мл). Межа виявлення метопрололу становила 3,27 мкг/мл, межа кількісного визначення – 9,92 мкг/мл. Систематична похибка аналітичної методики становила $\delta\%$ 0,04, що вказує на достатню близькість середніх результатів отриманих оптичних густин до номінальних значень.

3. Запропоновану спектрофотометричну методику визначення метопрололу в лікарських засобах можна застосовувати в рутинній роботі лабораторій з контролю якості лікарських засобів з обмеженим бюджетом, оскільки не вимагає дорогого обладнання.

Джерела фінансування. Роботу виконано в рамках держбюджетної НДР 0120U104201 “Розробка оригінальних комбінацій антигіпертензивних засобів, їх аналіз та стандартизація”.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00000560>
2. <https://go.drugbank.com/salts/DBSALT000862>
3. European Pharmacopoeia (2020) European Pharmacopoeia ed. 10. – Access mode: <https://www.edqm.eu/en/european-pharmacopoeia-ph-eur-10th-edition>.
4. Cesme M. Spectrophotometric Determination of metoprolol tartrate in pharmaceutical dosage forms on complex formation with Cu(II) / M. Cesme, D. Tarinc, A. Golcu // *Pharmaceutics*. – 2011. – No. 4. – P. 964–975.
5. Nabil A. F. Spectrophotometric determination of metoprolol in pharmaceutical formulation by charge transfer complexation / A. F. Nabil, M. S. Eman // *Int. J. Chem. Stud.* – 2015. – No. 3. – P. 24–29.
6. Donchenko A. Spectrophotometric determination of metoprolol tartrate in pure and dosage forms / A. Donchenko, S. Vasyuk // *J. Fac. Pharm. Ankara*. – 2018. – No. 42. – P. 33–42.
7. Yilmaz B. Determination of metoprolol in pharmaceutical preparations by zero-, first-, second- and third- order derivative spectrophotometric method / B. Yilmaz // *Int. J. of Pharma and Bio. Sci.* – 2010. – No. 12. – P. 1–15.
8. Jadhav A. S. Quantitative determination of metoprolol succinate in bulk and tablet dosage form through comparative study of UV and derivative Spectroscopy / A. S. Jadhav, K. N. Tarkase, A. P. Deshpande // *Der Pharm. Lett.* – 2012. – No. 4. – P. 763–767.
9. Rahman N. Validated kinetic spectrophotometric method for the determination of metoprolol tartrate in pharmaceutical formulations / N. Rahman, H. Rahman, S. N. Aami // *Chem. Pharm. Bull.* – 2005. – No. 53. – P. 942–948.
10. Hussain S. Development and validation of a simultaneous HPLC method for quantification of amlodipine besylate and metoprolol tartrate in tablets / S. Hussain, R. R. Munjewar, M. Farooqui // *J. Pharma Sci. Tech.* – 2012. – No.1. – P. 1–5.
11. Singh B. K. Development of reverse-phase HPLC method for simultaneous analysis of metoprolol succinate and hydrochlorothiazide in a tablet formulation / B. K. Singh, D. K. Patel, S. K. Ghosh // *Trop. J. Pharm. Res.* – 2009. – No. 8. – P. 539–543.
12. Prasad P. H. Simultaneous estimation of metoprolol tartrate and chlorthalidone by using RP-HPLC and method development as per ICH guidelines / P. H. Prasad, P. M. Patel, D. Vijaysree [et al.] // *Der Pharma Chem.* – 2013. – No. 5. – P. 139–143.
13. Mahaparale S. P. Stability indicating HPLC method for simultaneous estimation of metoprolol succinate and telmisartan / S. P. Mahaparale, I. D. Gonjari, K. N. Jayaveera // *J. Liq. Chromatogr. Relat.* – 2013. – No. 36. – P. 2601–2611.
14. Державна Фармакопея України / Державне підприємство “Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів”. – 2-ге вид. – Доп. 3. – Х. : Державне підприємство “Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів”, 2015. – 1128 с.
15. ICH (International Council of Harmonisation), Expert working Group. – 2005. Validation of Analytical Procedures : Text and Methodology Q2(R1). [Електронний ресурс]. – Access mode : [https://www.gmp-compliance.org/files/guidemgr/Q2\(R1\).pdf](https://www.gmp-compliance.org/files/guidemgr/Q2(R1).pdf)
16. Analytical Eco-Scale for assessing the greenness of analytical procedures / A. Gałuszka, P. Konieczka, Z. M. Migaszewski, J. Namiesnik // *Trends in Analytical Chemistry*. – 2012. – No. 37. – P. 61–72.
17. Talaviya S. Green chemistry: A tool in pharmaceutical chemistry / S. Talaviya // *NHL Journal of Medical Sciences*. – 2012. – No. 1. – P. 7–13.

REFERENCES

1. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00000560>
2. <https://go.drugbank.com/salts/DBSALT000862>
3. European Pharmacopoeia. (2020). European Pharmacopoeia (10 th edn.). Retrieved from: <https://www.edqm.eu/en/european-pharmacopoeia-ph-eur-10th-edition>
4. Cesme M., Tarinc D., Golcu A. (2011). Spectrophotometric determination of metoprolol tartrate in pharmaceutical dosage forms on complex formation with Cu(II). *Pharmaceutics*, 4, 964-975.
5. Nabil, A.F., & Eman, M.S. (2015). Spectrophotometric determination of metoprolol in pharmaceutical formulation by charge transfer complexation. *Int. J. Chem. Stud.*, 3, 24-29.
6. Donchenko, A., & Vasyuk, S. (2018). Spectrophotometric determination of metoprolol tartrate in pure and dosage forms. *J. Fac. Pharm. Ankara*, 42, 33-42.
7. Yilmaz, B. (2010). Determination of metoprolol in pharmaceutical preparations by zero-, first-, second- and third- order derivative spectrophotometric method. *Int. J. of Pharma and Bio. Sci.*, 12,1-15.
8. Jadhav, A.S., Tarkase, K.N., & Deshpande, A.P. (2012). Quantitative determination of metoprolol succinate in bulk and tablet dosage form through comparative study of UV and derivative Spectroscopy. *Der Pharm. Lett*, 4,763-767.
9. Rahman, N., Rahman, H., & Aami, S.N. (2005). Validated kinetic spectrophotometric method for the determination of metoprolol tartrate in pharmaceutical formulations. *Chem. Pharm. Bull.*, 53, 942-948.
10. Hussain, S., Munjewar, R.R., & Farooqui, M. (2012). Development and validation of a simultaneous HPLC method for quantification of amlodipine besylate and metoprolol tartrate in tablets. *J. Pharma Sci. Tech.*, 1, 1-5.
11. Singh, B. K., Patel, D.K., & Ghosh, S.K. (2009). Development of reverse-phase HPLC method for simultaneous analysis of metoprolol succinate and hydrochloro-

rothiazide in a tablet formulation. *Trop. J. Pharm. Res.*, 8, 539-543.

12. Prasad, P.H., Patel, P.M., Vijaysree, D., Reddy, Y.S., & Ranjith Kumar, B. (2013). Simultaneous estimation of metoprolol tartrate and chlorthalidone by using RP-HPLC and method development as per ICH guidelines. *Der Pharma Chem.*, 5, 139-143.

13. Mahaparale, S.P., Gonjari, I.D., & Jayaveera, KN. (2013). Stability indicating HPLC method for simultaneous estimation of metoprolol succinate and telmisartan. *J. Liq. Chromatogr. Relat.*, 36, 2601-2611.

14. (2015). State Pharmacopoeia of Ukraine. Supplement 2. Ed 2. Kharkiv: Derzhavne pidpriemstvo "Ukrain-

skyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv" [in Ukrainian].

15. (2005). ICH [International Council of Harmonization], Expert working Group Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology Q2(R1). Retrieved from: [https://www.gmp-compliance.org/files/guidemgr/Q2\(R1\).pdf](https://www.gmp-compliance.org/files/guidemgr/Q2(R1).pdf)

16. Gałuszka, A., Konieczka, P., Migaszewski, J., Namiesnik. (2012). Analytical Eco-Scale for assessing the greenness of analytical procedures. *Trends in Analytical Chemistry*, 37, 61-72.

17. Talaviya, S., & Majmudar, F. (2012). Green chemistry: A tool in pharmaceutical chemistry. *NHL Journal of Medical Sciences*, 1, 7-13.

M. M. Horyn, L. S. Logoyda

I. HORBACHEVSKY TERNOPIL NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY

DEVELOPMENT OF THE SPECTROPHOTOMETRIC METHOD FOR THE DETERMINATION OF METOPROLOL IN MEDICINES

Summary

Introduction. The method of determination of metoprolol in a substance presented in the European Pharmacopoeia makes it impossible to quantify metoprolol tartrate in tablets. Scientists have developed a number of methods for the quantitative determination of metoprolol tartrate in mono- and combined drugs. However, they require expensive equipment or the use of toxic solvents.

The aim of the study – to develop a simple, express, low-cost method for the quantitative determination of metoprolol tartrate in tablets in compliance with the principles of "green" chemistry by UV-spectrophotometry.

Research Methods. To perform the study, we used the pharmacopoeial standard sample of metoprolol tartrate (Sigma-Aldrich, $\geq 98\%$, HPLC), methanol R ("Honeywell Riedel-de Haen™", 99.9%), Metoprolol tablets, 50 mg (three different Ukrainian manufacturers of medicines). The optical density in the UV region was measured in quartz cuvettes (1 cm) on a two-beam scanning spectrophotometer Shimadzu UV-1800 (Japan) using the UV-Probe 2.62 software.

Results and Discussion. The UV spectrum of methanolic extraction of metoprolol from tablets has an intense absorption band at a wavelength of 224 nm, pharmacopoeial standard sample of metoprolol tartrate in methanol – 224 nm, which made it possible to quantify the specified wavelength. Uncertainty of sample preparation (Δ_{SP}) for determination of metoprolol in tablets was 1.66 %, complete uncertainty of analytical method (Δ_{AS}) for determination of metoprolol in tablets was 1.80 %. The regression equation was $y = 0.0314x - 0.2942$, the correlation coefficient – 0.9964. The linearity parameters met the requirements of SPhU over the entire range of analytical methods (20–36 $\mu\text{g/mL}$). The limit of detection (LOD) of metoprolol was 3.27 $\mu\text{g/mL}$, the limit of quantification (LOQ) was 9.92 $\mu\text{g/mL}$. The precision of the experimental results was characterized by a low standard deviation in the studied range of concentrations of metoprolol, and the systematic error was 0.04 %. When studying the robustness of the analytical method, it was found that the solutions were stable for 2 hours. Assessment of the "greenness" of the analytical method using the analytical eco-scale and the method AGREE (Analytical GREENness) proves that the developed method is excellent in accordance with the principles of "green" chemistry.

Conclusions. A simple, express method for the quantitative determination of metoprolol tartrate in tablets based on the principles of "green" chemistry by the method of UV-spectrophotometry has been developed. The proposed spectrophotometric method for the determination of metoprolol in medicines can be used in the routine work of laboratories for quality control of medicines with a limited budget, as it does not require expensive equipment.

KEY WORDS: validation; quantification; metoprolol; spectrophotometry; tablets.

Отримано 05.04.22

Адреса для листування: М. М. Горин, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, вул. Руська, 36, Тернопіль, 46002, Україна, e-mail: tverdun_mamy@tdmu.edu.ua.