

## СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ КАРВЕДИЛОЛА В ЛЕКАРСТВЕННОМ ПРЕПАРАТЕ, ПРИГОТОВЛЕННОМ НА АКВАКОМПЛЕКСЕ ГЛИЦЕРОСОЛЬВАТА ТИТАНА

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

ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России (Тюмень, Россия)

**Для цитирования:** Попова М.И., Кобелева Т.А., Сичко А.И. **Спектрофотометрическое исследование карведилола в лекарственном препарате, приготовленном на аквакомплексе глицеросольвата титана.** *Аспирантский вестник Поволжья.* 2022;22(2):67-72. doi: 10.55531/2072-2354.2022.22.2.67-72

### ▪ Сведения об авторах

Попова М.И. – аспирант кафедры химии. ORCID: 0000-0002-3690-2685 E-mail: igorpopow2013@yandex.ru

Кобелева Т.А. – д-р фарм. наук, профессор, заведующая кафедрой химии. ORCID: 0000-0003-1004-8721 E-mail: kobeleva@tyumsmu.ru

Сичко А.И. – д-р фарм. наук, профессор, профессор кафедры химии. ORCID: 0000-0002-2200-7807 E-mail: sichko@tyumsmu.ru

Рукопись получена: 25.02.2022

Рецензия получена: 25.06.2022

Решение о публикации: 12.07.2022

### ▪ Аннотация

**Цель** – разработать методику количественного анализа карведилола спектрофотометрическим методом в исследуемом лекарственном препарате «Карведилозол», приготовленном на аквакомплексе глицеросольвата титана.

**Материал и методы.** При проведении анализа использовали фармацевтическую субстанцию карведилола, гель «Тизоль», мазь «Карведилозол», состоящую из 0,5% бета-блокатора в титансодержащем глицерогидрогеле. Исследование осуществляли методом спектрофотометрии, регистрация оптической плотности и электронных спектров выполнялась на спектрофотометре СФ-2000. Валидационную оценку методики проводили по показателям: специфичность, линейность, прецизионность, правильность.

**Результаты.** Анализ карведилола целесообразно проводить при длине волны 243 нм, предел количественного определения равен 0,761 мкг/мл. Масса карведилола в мази находится в допустимых пределах (0,0404-0,0548 г), согласно нормативной документации для мягких лекарственных форм (приказ Минздрава России от 26.10.2015 г. № 751н).

**Заключение.** В результате эксперимента выбраны оптимальные условия реализации спектрофотометрического метода анализа, на основании чего разработана и представлена методика определения содержания карведилола в мази «Карведилозол» с относительной ошибкой, не превышающей  $\pm 1,80\%$ .

▪ **Ключевые слова:** карведилол, гель «Тизоль», спектрофотометрия, валидация, количественное определение.

▪ **Конфликт интересов:** не заявлен.

### ▪ Список сокращений

ПКО – предел количественного определения.

## SPECTROPHOTOMETRIC ANALYSIS OF CARVEDILOL IN A MEDICATION BASED ON AQUACOMPLEX OF TITANIUM GLYCEROSOLVATE

**Marina I. Popova, Tatyana A. Kobeleva, Alik I. Sichko**

Tyumen State Medical University (Tyumen, Russia)

**Citation:** Popova MI, Kobeleva TA, Sichko AI. **Spectrophotometric analysis of carvedilol in a medication based on aquacomplex of titanium glycerosolvate.** *Aspirantskiy vestnik Povolzh'ya.* 2022;22(2):67-72. doi: 10.55531/2072-2354.2022.22.2.67-72

### ▪ Information about authors

Marina I. Popova – postgraduate student of the Department of Chemistry. ORCID: 0000-0002-3690-2685 E-mail: igorpopow2013@yandex.ru

Tatyana A. Kobeleva – PhD, Professor, the Head of the Department of Chemistry. ORCID: 0000-0003-1004-8721 E-mail: kobeleva@tyumsmu.ru

Alik I. Sichko – PhD, Professor, Department of Chemistry. ORCID: 0000-0002-2200-7807 E-mail: sichko@tyumsmu.ru

Received: 25.02.2022

Revision Received: 25.06.2022

Accepted: 12.07.2022

### ▪ Abstract

**Aim** – to develop a methodology for quantitative spectrophotometric analysis of carvedilol in the "Carvedilosol" medication based on aquacomplex of titanium glycerosolvate.

**Material and methods.** During the analysis we used the pharmaceutical substance "Carvedilol", gel "Tizol", ointment "Carvedilosol" consisting of 0.5% beta-blocker in titanium glycerohydrogel. The spectrophotometry was applied, registration of optical density and electron spectra was performed on spectrophotometer SF-2000. The following parameters were chosen for validation of the methodology: specificity, linearity, precision, correctness.

**Results.** It is reasonable to analyze Carvedilol at a wavelength of 243 nm with the limit of quantitative determination of 0.761  $\mu\text{g}/\text{ml}$ . The results of the study showed that the weight of carvedilol in the ointment is within acceptable limits (0.0404-0.0548 g) according to the regulatory documentation for soft dosage forms (Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 751n dated 26.10.2015).

**Conclusion.** Optimal conditions for the implementation of spectrophotometric method of analysis were selected for detection of the content of carvedilol in the ointment "Carvedilosol" with a relative error not exceeding  $\pm 1.80\%$ .

▪ **Keywords:** carvedilol, gel "Tizol", spectrophotometry, validation, pharmaceutical analysis.

▪ **Conflict of interest:** nothing to disclose.

## ВВЕДЕНИЕ

Карведилол – неселективный блокатор адренорецепторов  $\alpha_1$ ,  $\beta_1$  и  $\beta_2$  типа, помимо вазодилатирующего, антиангинального и антиаритмического эффектов, проявляет антиангиогенное действие, которое является одним из ключевых в лечении младенческих гемангиом [1–4]. Предложенная нами мазь «Карведилозоль», приготовленная на основе гидрогеля «Тизоль», может быть рекомендована в терапии доброкачественных сосудистых опухолей врожденного генеза. Аквакомплекс глицеросольвата титана обеспечивает целенаправленную доставку лекарственных средств, оказывая при этом дополнительно противовоспалительное, местное анальгезирующее, противоотечное, антисептическое и противозудное действие [5, 6]. Выбранная нами мазевая основа безопасна, не вызывает побочных реакций, что подтверждено результатами фармакологических и клинических исследований. Для нового лекарственного препарата, внедряемого в медицинскую практику, должна разрабатываться нормативная документация, включающая в себя методики по установлению качества лекарственной формы как на стадии изготовления, так и в процессе хранения [7].

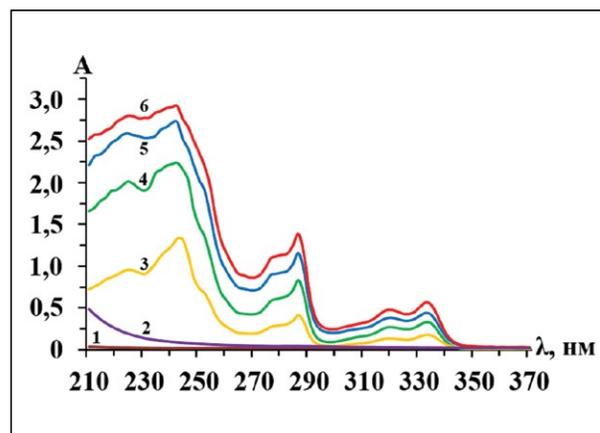
## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработка методики количественного анализа карведилола спектрофотометрическим методом в исследуемом лекарственном препарате «Карведилозоль», приготовленном на аквакомплексе глицеросольвата титана.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В анализе использовали фармацевтическую субстанцию карведилола, гель «Тизоль», мазь «Карведилозоль», содержащую 0,05 г субстанции неселективного бета-блокатора в 10,0 г титансодержащего аквагеля. Экспериментальную работу выполняли с применением спектрофотометра СФ-2000. Статистическую обработку результатов эксперимента осуществляли методами вариационной статистики, регрессионного анализа в компьютерной программе Microsoft Office Excel 2016 [8].

Для разработки методики спектрофотометрического количественного определения карведилола в мягкой лекарственной форме изготавливали искусственную смесь с точной концентрацией ингредиентов прописи, заменяя основу геля «Тизоль» на 95% этиловый спирт. При анализе бета-блокатора в искусственной лекарственной форме (0,05 г карведилола в 10 мл этилового спирта) в мерную колбу на 50 мл ( $V_{\text{общ}}$ ) вносили 0,4 мл этанольного раствора карведилола ( $V$ ) и доводили объем жидкости в колбе до метки этанолом. Затем к 1 мл полученной смеси ( $V_{\text{п}}$ ) прибавляли этиловый спирт до общего объема 10 мл ( $V_1$ ) и с помощью спектрофотометра измеряли по отношению к этанолу оптическую плотность раствора при длине волны ( $\lambda$ ) 243 нм в кювете



**Рисунок 1.** Спектры поглощения геля «Тизоль», этанола и карведилола: 1 – этанольный раствор геля «Тизоль»  $4,0 \cdot 10^{-5}$  моль/л; 2 – этанол; 3 – этанольный экстракт карведилола  $4 \cdot 10^{-5}$  моль/л из мази; 4 – этанольный раствор карведилола  $6,0 \cdot 10^{-5}$  моль/л; 5 – этанольный раствор карведилола  $8,0 \cdot 10^{-5}$  моль/л и геля «Тизоль»  $2,0 \cdot 10^{-5}$  моль/л; 6 – этанольный раствор карведилола  $1,0 \cdot 10^{-4}$  моль/л и геля «Тизоль»  $2,0 \cdot 10^{-5}$  моль/л.

**Figure 1.** Absorption spectra of Tizol gel, ethanol and carvedilol: 1 – ethanol solution of Tizol gel  $4,0 \cdot 10^{-5}$  mol/l; 2 – ethanol; 3 – ethanol extract of carvedilol  $4 \cdot 10^{-5}$  mol/l from ointment; 4 – ethanol solution of carvedilol  $6,0 \cdot 10^{-5}$  mol/l; 5 – ethanol solution of carvedilol  $8,0 \cdot 10^{-5}$  mol/l and Tizol gel  $2,0 \cdot 10^{-5}$  mol/l; 6 – ethanol solution of carvedilol  $1,0 \cdot 10^{-4}$  mol/l and Tizol gel  $2,0 \cdot 10^{-5}$  mol/l.

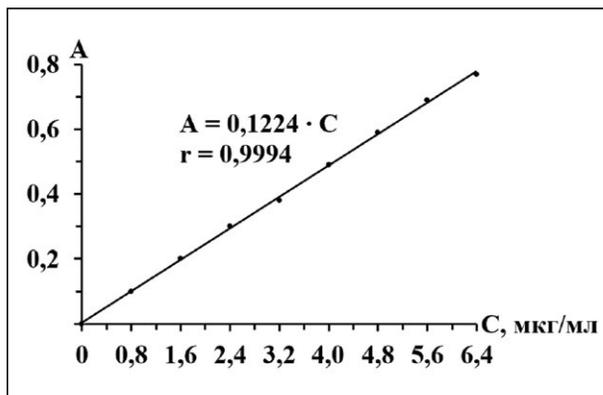
с толщиной слоя ( $l$ ) 10 мм. Концентрацию карведилола в пробе ( $C_{\text{карв}}$  мкг/мл) находили по уравнению градуировочного графика ( $A = 0,1124 \cdot C$ ), а содержание его в искусственной лекарственной форме рассчитывали по формуле 1:

$$m_{\text{карв}} = \frac{C_{\text{карв}} \cdot V_{\text{общ}} \cdot V_1 \cdot 10}{10^6 \cdot V \cdot V_{\text{п}}} \quad (1)$$

Проведенные исследования по анализу искусственной смеси позволили разработать методику спектрофотометрического количественного определения карведилола в мази, изготовленной на основе геля «Тизоль». В ходе количественного определения карведилола в лекарственном препарате «Карведилозоль» к 0,1 г мази (точная навеска) прибавляли 25 мл этанола, смесь фильтровали, используя бумажный фильтр «синяя лента». К 1,0 мл фильтрата приливали 4,0 мл этилового спирта и при  $\lambda = 243$  нм с помощью СФ-2000 измеряли оптическую плотность раствора по отношению к этанольной вытяжке из мазевой основы, приготовленной аналогично методике количественного анализа карведилола. Содержание лекарственного средства в пробе (мкг/мл) находили по уравнению градуировочной зависимости, а массу его в мази рассчитывали по формуле 2:

$$m_{\text{карв}} = \frac{C_{\text{карв}} \cdot V_{\text{общ}} \cdot V_2 \cdot P}{10^6 \cdot a_{\text{мази}} \cdot V_1} \quad (2)$$

где,  $a_{\text{мази}}$  – навеска мази, взятая на анализ, г;  $P$  – масса мягкой лекарственной формы, г;  $V_1$ ,  $V_2$  – фактор разбавления (1 мл и 5 мл соответственно);



**Рисунок 2.** Зависимость оптической плотности от концентрации карведилола в растворе.

**Figure 2.** Dependence of optical density on concentration of carvedilol in solution.

$V_{общ}$  – объем спирта этилового, в котором растворена навеска мази (25 мл).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Для разработки методики количественного анализа карведилола спектрофотометрическим методом в новом лекарственном препарате «Карведилозол» изучили ультрафиолетовые спектры поглощения карведилола в этаноле (**рисунок 1, кривая 4**). Наблюдали две резко выраженные экстремальные полосы с максимумами поглощения при  $\lambda = 241-243$  нм и  $\lambda = 286$  нм. Кроме того, на спектре наблюдаются два менее выраженных максимума при длинах волн 325-326 нм и 332-333 нм. На кривой имеются два минимума поглощения при  $\lambda = 269-270$  нм и  $\lambda = 297-298$  нм.

Для количественного анализа карведилола использовали этанольную вытяжку из мягкой лекарственной формы и дальнейшие исследования проводили при максимуме поглощения ( $\lambda = 243$  нм) – гель «Тизоль» и этиловый спирт практически не поглощают электромагнитное излучение в данной области.

Провели валидацию методики количественного определения карведилола по показателям специфичности, линейности, правильности и прецизионности [9].

**Специфичность.** Анализ специфичности проводили с использованием растворов «плацебо» (спирт этиловый 95% и раствор геля «Тизоль» в этаноле) в соответствии с приведенной выше методикой. Полученные электронные спектры «плацебо» не включали в себя пики, характерные для растворов бета-блокатора (**рисунок 1, кривые 1 и 2**). При изучении этанольного раствора карведилола из мази установлено, что УФ-спектр поглощения его аналогичен спектру чистого лекарственного средства в данной среде.

**Линейность.** Для оценки линейности методики экспериментально определяли оптические плотности растворов карведилола в пределах от 0,8 мкг/мл до 4,8 мкг/мл. Проводили не менее пяти серий параллельных определений, на основании данных которых

осуществили регрессионный анализ. Установлено, что аналитическая область методики входит в пределы линейной зависимости, которая описывается уравнением регрессии  $y = 0,1224x + 0,0033$ . Оценили, что свободный член линейного уравнения статистически незначим ( $|a| \leq t(P; f) \cdot Sa$  при  $P = 95\%$ , то есть  $0,0033 < 0,024$ ). Линейность считали оптимальной при показателях коэффициента корреляционной зависимости  $|r| \geq 0,99$  ( $r = 0,9994$ ).

Предел количественного определения (ПКО) методики рассчитывали по формуле:

$$\text{ПКО} = \frac{(10 \cdot Sa)}{b} \quad (3)$$

В процессе проведения эксперимента установили, что предел количественного определения карведилола равен 0,761 мкг/мл, значение коэффициента корреляции соответствует требованию  $|r| \geq 0,99$ . Величина свободного члена линейной функции меньше его доверительного интервала. Экспериментально полученные данные дают основание перейти к уравнению вида  $y = bx$  ( $y = 0,1224x$ ).

Для построения градуировочного графика использовали растворы субстанции карведилола с концентрациями 0,8; 1,6; 2,4; 3,2; 4,0; 4,8; 5,6; 6,4 мкг/мл. На графике, представленном на **рисунок 2**, отмечается линейная зависимость между концентрацией карведилола и оптической плотностью. Это свидетельствует о подчинении основному закону светопоглощения в пределах концентраций карведилола 0,8-4,8 мкг/мл, что позволяет проводить количественный анализ его в исследуемом лекарственном препарате методом спектрофотометрии.

**Правильность и прецизионность.** Повторяемость (сходимость) валидируемой методики оценивали в короткий промежуток времени в одинаковых регламентированных условиях одной химической лаборатории, используя искусственные смеси карведилола, в соответствии с приведенной выше методикой, по данным восьми параллельных опытов. Внутрилабораторную прецизионность определяли с участием двух провизоров-аналитиков в разные дни. Критерий Фишера  $F < F(95;7;7)$  ( $1,29 < 3,79$ ), различие дисперсий  $S^2_1$  и  $S^2_2$  не может быть признано значимым с вероятностью  $P = 95$ , что позволяет сделать заключение о воспроизводимости результатов анализа обоих аналитиков.

Правильность методики оценивали, используя средние значения, представленные в **таблице 1**. Установлено, что относительная ошибка анализа не превышает  $\pm 1,80\%$ . Полученные результаты открываемости находятся в пределах  $100 \pm 2,0\%$  и подтверждают достаточную степень близости и, следовательно, правильность методики. Цифровые данные таблицы свидетельствуют о соответствии методики оцениваемым параметрам.

Таким образом, метрологические характеристики, полученные в результате статистической обработки данных количественного определения карведилола

Таблица 1 / Table 1

Результаты оценки правильности и прецизионности методики спектрофотометрического анализа карведилола  
The results of the evaluation of the correctness and precision of the spectrophotometric analysis technique for carvedilol

Первый день			Второй день			Метрологические характеристики
А	Найдено		А	Найдено		
	С, мкг/мл	$x_i(W)$ , %		С, мкг/мл	$x_i(W)$ , %	
0,491	4,01	100,29	0,478	3,91	97,63	Первый исследователь $\bar{x} = 99,98\%$ $S = 2,742$ ; $S_r = 2,74\%$ ; $S_{\bar{x}} = 0,742$ ; $\epsilon_{\alpha} = 1,76$ ; $A = \pm 1,76\%$ ; $\Delta = 99,98 \pm 1,76\%$
0,476	3,89	97,22	0,503	4,11	102,74	
0,491	4,01	100,29	0,486	3,97	99,26	
0,476	3,89	97,22	0,497	4,06	101,51	
0,488	3,99	99,67	0,491	4,01	100,29	
0,503	4,11	102,74	0,476	3,89	97,22	
0,488	3,99	99,67	0,503	4,11	102,74	
0,503	4,11	102,74	0,486	3,97	99,26	

**Примечание.** А – оптическая плотность; С – концентрация карведилола, рассчитанная по уравнению градуировочного графика;  $x_i(W)$  – массовая доля ЛС,  $\bar{x}$  – средняя арифметическая, S – стандартное отклонение,  $S_r$  – относительное стандартное отклонение,  $S_{\bar{x}}$  – стандартная ошибка средней арифметической,  $\epsilon_{\alpha}$  – доверительный интервал, A – относительная ошибка,  $\Delta$  – интервальные значения измеряемой величины.

методом УФ-спектрофотометрии в искусственной смеси, подтверждают обоснованность предлагаемой методики анализа.

**Аналитическая область.** Диапазон концентраций карведилола в растворе фармацевтической субстанции, в пределах которого доказаны приемлемые линейности, прецизионности, правильности методики, составляет 0,8-4,8 мкг/мл.

В процессе анализа апробировали методику определения содержания карведилола в искусственной смеси (0,05 г карведилола в 10 мл спирта этилового) и лекарственном препарате «Карведилозол» (0,05 г карведилола в 10 г геля «Тизоль»). Результаты эксперимента отражены в **таблицах 2 и 3.**

В результате проведенных опытов установлено, что содержание карведилола в искусственной смеси имеет значения в диапазоне от 0,0469 г до 0,0525 г.

Согласно экспериментальным данным (**таблица 3**), масса лекарственного средства в мази «Карведилозол», изготовленной из субстанции карведилола, находится в пределах 0,0404-0,0548 г, допустимых по нормативной документации для мягких лекарственных форм (приказ Минздрава России от 26.10.2015 г. № 751н).

Нами проведен количественный анализ бета-адrenoблокатора в мази, приготовленной из таблеток карведилола производства ООО «Озон» (**таблица 3**). Вспомогательные вещества в таблетках (лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, магния стеарат, крахмал кукурузный, повидон К-25, кросповидон), частично перешедшие в этанольную вытяжку, не оказывают существенного влияния на результаты количественного определения карведилола [10].

Таблица 2 / Table 2

Результаты анализа карведилола в искусственной лекарственной форме  
Results of the carvedilol analysis in the model mixture

№ п/п	Оптическая плотность	Масса, мкг/мл	Найдено		Допустимые нормы	
			%	г	%	г
1	0,471	3,85	0,48	0,0481	± 20,0	0,040-0,060
2	0,459	3,75	0,47	0,0469		
3	0,482	3,94	0,49	0,0493		
4	0,476	3,89	0,49	0,0486		
5	0,486	3,97	0,50	0,0496		
6	0,460	3,76	0,47	0,0470		
7	0,514	4,20	0,53	0,0525		
8	0,479	3,91	0,49	0,0489		

Таблица 3 / Table 3

Содержание карведилола в мягких лекарственных формах с гелем «Тизоль»  
The content of carvedilol in ointments with "Tizol" gel

№ п/п	Взято, г		Результаты опытов				Нормы отклонений			
	мази	тизоля	А	С, мкг/мл	т, г	W, %	г	%		
Мазь «Карведилозоль»										
1	0,1089	0,1050	0,500	4,08	0,0469	0,47	0,040-0,060	± 20,0		
2	0,1089	0,1050	0,584	4,77	0,0548	0,55				
3	0,1089	0,1050	0,431	3,52	0,0404	0,40				
4	0,1089	0,1050	0,438	3,58	0,0411	0,41				
Мазь из таблеток карведилола ООО «Озон»										
5	0,1067	0,1050	0,473	3,86	0,0453	0,45				
6	0,1067	0,1050	0,532	4,35	0,0509	0,51				
7	0,1067	0,1050	0,524	4,28	0,0502	0,50				
8	0,1067	0,1050	0,475	3,88	0,0455	0,46				

## ОБСУЖДЕНИЕ

Лекарственные композиции бета-блокаторов в смеси с аквакомплексом глицеросольвата титана были разработаны учеными Уральского государственного медицинского университета, а на клинической базе кафедры детской хирургии – метод локальной терапии инфантильных гемангиом [10]. Глицериновый гель является активным носителем (проводником) лекарственных средств, тем самым повышая эффективность местного лечения вследствие увеличения глубины проникновения доставляемого препарата в очаг патологического поражения [5]. Он оказывает дополнительное антифлогистическое, местное обезболивающее, антимикробное и протекторное действие [11]. Это объясняет востребованность в мягких лекарственных формах на тизольной основе и анализе входящих в их состав компонентов.

С целью разработки способа анализа карведилола в сочетанной комбинации с гелем «Тизоль» нами был применен фармакопейный метод – спектрофотометрия в УФ-области, поскольку он является универсальным, быстрым, высокочувствительным и простым в выполнении (ОФС.1.2.1.1.0003.15 Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях) [12], который используется в количественном определении карведилола и гидрохлортиазида в твердой лекарственной форме [13]. При этом спектрофотометрия является альтернативой методу высокоэффективной жидкостной хроматографии, которая рекомендована Европейской фармакопеей для анализа фармацевтической субстанции карведилола [14].

В результате проведенных нами опытов при анализе карведилола установлено отсутствие «матричного» эффекта (рисунок 1, кривые 5 и 6). Спектр поглощения этанольного экстракта лекарственного средства из мази (рисунок 1, кривая 3) имеет одинаковую форму со значениями положений максимумов и минимумов, аналогичными спектральной кривой фармацевтической субстанции. Исследования

подтверждают, что незначительная концентрация геля «Тизоль» в исследуемом растворе практически не влияет на погрешность количественного анализа карведилола в препарате «Карведилозоль».

Разработанную методику количественного спектрофотометрического определения неселективного бета-адреноблокатора в новом лекарственном препарате «Карведилозоль» можно рекомендовать для включения в нормативно-техническую документацию в раздел количественного определения компонентов мази, что позволит устанавливать качество его приготовления.

## ВЫВОДЫ

1. Установлены максимумы поглощения фармацевтической субстанции карведилола в спирте этиловом и в смеси с раствором геля «Тизоль». Отмечено, что анализ лекарственного препарата методом спектрофотометрии рационально проводить при длине волны 243 нм.

2. Экспериментально установлен предел количественного определения, и разработаны методики спектрофотометрического анализа лекарственного средства в искусственной смеси и мази «Карведилозоль» с относительной ошибкой, не превышающей ±1,80 %.

3. Проведена валидация методики анализа содержания карведилола, которая отвечает установленным показателям специфичности, линейности, прецизионности и правильности.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Leothe-Labrese K, Dumas de la Roque E, Thaeb A, Tambo JB. Bordeaux Segalen University, assignee. *The use of a beta-blocker for the manufacture of a drug for the treatment of hemangiomas*. Patent RU 2471500. 2013 Jan 10. (In Russ.). [Леоте-Лабрезе К., Дюма де ля Рок Э.,

- Тзёб А., Тамбо Ж.Б. Университет Бордо Сегален, патентообладатель. *Применение бета-блокатора для изготовления лекарственного средства для лечения гемангиом*. Патент RU 2471500. 10 января 2013 г.]
- Chen Y, Hong X. Effects of carvedilol reduce conjunctivitis through changes in inflammation, NGF and VEGF levels in a rat model. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2016;11(5):1987-1992.
  - Ding Q, Tian XG, Li Y, et al. Carvedilol may attenuate liver cirrhosis by inhibiting angiogenesis through the VEGF-Src-ERK signaling pathway. *World Journal of Gastroenterology*. 2015;21(32):9566-9576.
  - Ling L, Li G, Meng D, et al. Carvedilol ameliorates intrahepatic angiogenesis, sinusoidal remodeling and portal pressure in cirrhotic rats. *Medical Science Monitor*. 2018;24:8290-8297.
  - Emelyanova IV, Makhotina MV, Emelyanov AA, et al. *Method of producing aqua-complex of titanium glycerol-solvate – tizol*. Patent RU 2720459. 2020 April 30. (In Russ.). [Емельянова И.В., Махотина М.В., Емельянов А.А., и др. *Способ получения аквакомплекса глицеросольвата титана – тизоля*. Патент RU 2720459. 30 апреля 2020 г.]
  - Zamaraeva AI, Popova MI, Kobeleva TA, et al. Study of diffusion of new titanium-containing complex preparations of some derivatives of 5-nitroimidazole and beta-blockers on solid and gel carriers. *Naukosfera*. 2022;2:8-13. (In Russ.). Замараева А.И., Попова М.И., Кобелева Т.А., и др. Изучение диффузии новых титансодержащих комплексных препаратов некоторых производных 5-нитроимидазола и бета-адреноблокаторов на твердых и гелевых носителях. *Нaukosфера*. 2022;2:8-13].
  - Kobeleva TA, Sichko AI, Popova MI, et al. Development and validation of a spectrophotometric method for the analysis of propranolol in a new soft dosage form "Propranolol". *Humans and their health*. 2021;24(4):83-90. (In Russ.). [Кобелева Т.А., Сичко А.И., Попова М.И., и др. Разработка и валидация спектрофотометрического способа анализа пропранолола в новой мягкой лекарственной форме «Пропранозоль». *Человек и его здоровье*. 2021;24(4):83-90].
  - Kobeleva TA, Sichko AI, Zamaraeva AI, et al. Development of a method of analysis of Ofloxacin in the complex preparation "Ofloxazol". *Development and registration of medicines*. 2021;10(3):70-75. (In Russ.). [Кобелева Т.А., Сичко А.И., Замараева А.И., и др. Разработка способа анализа офлоксацина в комплексном препарате «Офлоксазоль». *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2021;10(3):70-75].
  - Baranov YuN, Shormanov VK, Nesterova AV, et al. Development and validation of a method for the determination of 2-dimethylamino-1,3-bis-(phenylsulfanylthio)propane in the tissue of a putrefactively altered liver. *Humans and their health*. 2018;1:121-127. (In Russ.). [Баранов Ю.Н., Шорманов В.К., Нестерова А.В., и др. Разработка и валидация методики определения 2-диметиламино-1,3-бис-(фенилсульфонилтио)пропана в ткани гнилостно измененной печени. *Человек и его здоровье*. 2018;1:121–127].
  - Popova MI, Tsap NA, Kobeleva TA, et al. Study of the release kinetics of propranolol and atenolol from the ointment prepared on "Tizol" gel. Treatment of infantile hemangiomas with applications of the medicinal composition "Tizol with propranolol". *Internauka*. 2021;46:1:56-61. (In Russ.). [Попова М.И., Цап Н.А., Кобелева Т.А., и др. Изучение кинетики высвобождения пропранолола и ателолола из мази, приготовленной на геле «Тизоль». Лечение младенческих гемангиом аппликациями лекарственной композиции «Тизоль с пропранололом». *Интернаука*. 2021;46:1:56-61].
  - Emelyanov AA, Makhotina MV, Petrov AYU, et al. *Titanium glycerosolvate aquacomplex (Tizol®) – an original basis (auxiliary substance) for obtaining medicines*. In: Results of modern scientific research and development. Penza, 2021:220-225. (In Russ.). [Емельянов А.А., Махотина М.В., Петров А.Ю., и др. *Аквакомплекс глицеросольвата титана (Тизоль®) – оригинальная основа (вспомогательное вещество) для получения лекарственных средств*. В кн.: *Результаты современных научных исследований и разработок*. Пенза, 2021:220-225].
  - Ogneshchikova ND, Orlova TV, Nesterova AV, et al. *Development of a method for the quantitative determination of paracetamol in suppositories of laboratory and industrial production by UV spectrophotometry*. In: Theoretical and practical aspects of scientific research. Sofia, 2019:498-503. (In Russ.). [Огнещикова Н.Д., Орлова Т.В., Нестерова А.В., и др. *Разработка методики количественного определения парацетамола в суппозиториях лабораторного и промышленного производства методом УФ-спектрофотометрии*. В кн.: *Теоретические и практические аспекты научных исследований*. София, 2019:498-503].
  - Nada S. Abdelwahab. Spectrophotometric methods for simultaneous determination of Carvedilol and Hydrochlorothiazide in combined dosage form. *Arabian Journal of Chemistry*. 2016;9:355-360.
  - European Pharmacopoeia. 10th Ed. Strasbourg, 2019:42-46.

#### ■ Автор для переписки

Кобелева Татьяна Алексеевна  
Адрес: Тюменский государственный медицинский университет,  
ул. Одесская, 54, г. Тюмень, Россия, 625023.

#### ■ Corresponding Author

Tatyana A. Kobeleva  
Address: Tyumen State Medical University, 54 Odesskaya st., Tyumen,  
Russia, 625023.

E-mail: kobeleva@tyumsmu.ru