

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ

Фармацевтичний факультет
Кафедра фармацевтичної хімії

ЗАТВЕРДЖУЮ

Завідувач кафедри _____

Лілія Логойда

«20» травня 2024 р.

УДК 615.11:615.4:615.355:577.152

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

На тему:

**«ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ФАРМАКОПЕЙНИХ МОНОГРАФІЙ НА
СУБСТАНЦІЇ ТА ГОТОВІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ З ГРУПИ ІНГІБІТОРІВ
АНГІОТЕНЗИНПЕРЕТВОРЮЮЧОГО ФЕРМЕНТУ»**

Виконала здобувачка вищої освіти 5-го курсу

заочної форми навчання

спеціальності 226 Фармація, промислова фармація

_____ Альона Шеремета

Науковий керівник:

кандидат фармацевтичних наук, доцент, доцент кафедри фармацевтичної хімії

_____ Надія Зарівна

ТЕРНОПІЛЬ 2024

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	4
ВСТУП.....	5
РОЗДІЛ 1. АНАЛІЗ ІСНУЮЧИХ МЕТОДІВ АНАЛІЗУ ЛІЗИНОПРИЛУ, ЕНАЛАПРИЛУ ТА КАПТОПРИЛУ В СУБСТАНЦІЯХ І ГОТОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБАХ НА ЇХ ОСНОВІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	10
1.1 Загальна характеристика активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) лізиноприлу, еналаприлу та каптоприлу	10
1.2 Огляд методик аналізу лізиноприлу.....	15
1.3 Огляд методик аналізу еналаприлу	18
1.4 Огляд методик аналізу каптоприлу	20
1.5 Принципи використання «зеленої» хімії при розробці аналітичних методик дослідження	22
Висновки до розділу 1.....	23
РОЗДІЛ 2. ОБҐРУНТУВАННЯ ВИБОРУ ОБ’ЄКТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	24
2.1 Фізико-хімічні властивості об’єктів дослідження	24
2.2 Характеристика провідних фармакопей світу.....	25
2.2.1 Державна Фармакопея України (ДФУ)	25
2.2.2 Американська Фармакопея	26
2.2.3 Британська Фармакопея (ВР).....	26
2.2.4 Європейська Фармакопея (ЄФ)	27
2.3 Характеристика методів визначення екологічності та безпеки методик аналізу досліджуваних АФІ та ГЛЗ на їх основі	28
РОЗДІЛ 3. ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ФАРМАКОПЕЙНИХ МОНОГРАФІЙ ЛІЗИНОПРИЛУ, ЕНАЛАПРИЛУ ТА КАПТОПРИЛУ В СУБСТАНЦІЯХ ТА ГОТОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБАХ.....	30
3.1 Умови проведення кількісного визначення лізиноприлу згідно провідних фармакопей світу	30
3.2 Умови проведення кількісного визначення еналаприлу в АФІ та ГЛЗ згідно провідних фармакопей світу	32
3.3 Умови проведення кількісного визначення каптоприлу згідно провідних фармакопей світу	34
3.4 Дослідження оцінки впливу аналітичних методик на навколишнє середовище	34

Висновки до розділу 3	40
ВИСНОВКИ	41
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	42
ДОДАТКИ	48

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт

АГ – артеріальна гіпертензія

ССС – серцево-судинна система

ІАПФ - інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту

РАС – ренін-ангіотензинова система

ХСН – хронічна серцева недостатність

ГІМ – гострий інфаркт міокарда

ДКМП - дилатаційна кардіоміопатія

ЛШ – лівий шлуночок

ІХС – ішемічна хвороба серця

ТШХ – тонкошарова хроматографія

РХ – рідинна хроматографія

ДФУ – Державна Фармакопея України

ЄФ – Європейська Фармакопея

АФ – Американська Фармакопея

ВР – Британська Фармакопея

ВЕРХ/УФ - високоефективна рідинна хроматографія з УФ детектуванням

ЛЗ – лікарський засіб

ЛФ – лікарська форма

САР – каптоприл

УФ – ультрафіолетовий

EPS – розширена полярна вибірковість

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження

Артеріальна гіпертензія (АГ) – одне з найпоширеніших захворювань людства на сьогодні та є ключовим фактором ризику в організмі людини в цілому. Також, є серйозним прогностичним фактором ризику розвитку інфаркту міокарда, хронічної серцевої недостатності, миготливої аритмії, захворювань периферичних судин тощо. Тому основною метою в лікуванні цього захворювання є не тільки підтримання цільового рівня артеріального тиску, а й максимально можливе запобігання виникнення ускладнень з боку серцево-судинної системи тощо.

На сьогодні, фармацевтичний ринок, як в Україні, так і за кордоном, насичений досить великою кількістю препаратів, що знижують рівень артеріального тиску. Згідно з існуючими рекомендаціями для лікування АГ використовують препарати, що діють на ренін-ангіотензинову систему, антагоністи кальцію, сечогінні препарати, блокатори бета-адренорецепторів та периферичні вазодилататори, що відрізняються дозою, активним фармацевтичним інгредієнтом (АФІ) та механізмом дії.

Впродовж останнього десятиліття інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ) стали золотим стандартом для лікування хворих із синдромом серцевої недостатності. Ангіотензинова система реніну відіграє ключову роль, саме у патогенезі АГ, яка є фактором ризику інсульту, ішемічної хвороби серця, ниркової та серцевої недостатності.

В схеми лікування АГ найчастіше включають еналаприлу малеат, який пригнічує перетворення ангіотензину I на ангіотензин II, що призводить до зменшення активності ренін-ангіотензинової системи та зменшується таким чином, вивільнення норадреналіну, збільшується утворення брадикініну та вазодилатуючих простагландинів, сповільнюється вивільнення альдостерону та покращується нирковий кровообіг. Також, лідируючу позицію займають препарати: каптоприл і лізиноприл, що мають доказовість ефективності другого

рівня згідно Рекомендацій Української асоціації кардіологів (2006), тому ми обрали їх для вивчення, що стосується порівняльної оцінки фармакопейних монографій щодо проведення їх кількісної оцінки згідно редакції провідних фармакопей світу.

Для забезпечення якості, безпеки та ефективності досліджуваних ЛЗ потрібно детально проаналізувати представлені монографії провідних фармакопей світу, для проведення належної оцінки якості як АФІ так і готових лікарських засобів (ГЛЗ) на їх основі. Для цього необхідно контролювати їх якість відповідно до норм і принципів Державної фармакопеї України, а також інших провідних фармакопей світу, обираючи при цьому експресні, високочутливі, відтворювані методи аналізу з дотриманням принципів «зеленої» хімії, які будуть широко використовуватися в практичній Фармації для проведення рутинного аналізу тощо. Також, потрібно акцентувати увагу на міжнародних вимогах до забезпечення якості, адже це дозволить не лише випускати продукцію належної якості, а й – вихід вітчизняних виробників ліків на міжнародні ринки. Тому, тема кваліфікаційної роботи є актуальною на сьогодні, адже порівняльна характеристика фармакопейних вимог досліджуваних препаратів дозволить не лише зменшити обсяг робіт по розробці й апробації методик аналізу, а й відповідно обсяг робіт по валідації, і таким чином дозволить знизити й час реєстрації ЛЗ.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами.

Кваліфікаційна робота виконана згідно з планами науково-дослідних робіт Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України «Розробка оригінальних комбінацій антигіпертензивних засобів, їх аналіз та стандартизація» (держбюджетна НДР кафедри фармацевтичної хімії, керівник – проф. Логойда Л.С., 2020-2022 р), «Цілеспрямований пошук біологічно активних речовин в ряду 7,8-дизаміщених теофіліну; розробка та валідація методик контролю якості антигіпертензивних

лікарських засобів зі статинами» (НДР кафедри фармацевтичної хімії, керівник – доц. Коробко Д. Б., 2021-2023 р).

Мета і завдання дослідження

Метою кваліфікаційної роботи є порівняльний аналіз фармакопейних монографій на субстанції (лізиноприл, еналаприл, каптоприл) та готові лікарські засоби на їх основі.

Основні завдання, які потрібно виконати для реалізації поставленої мети:

- узагальнити інформацію щодо цілей, завдань, особливостей досліджень, що виникають під час порівняльного аналізу фармакопейних монографій провідних фармакопей світу на субстанції (лізиноприл, еналаприл, каптоприл) та готові лікарські засоби на їх основі;

- провести аналіз монографій ДФУ досліджуваних АФІ та ГЛЗ на їх основі;

- проаналізувати монографії USP фармакопеї аналізованих субстанцій та ЛЗ на їх основі;

- зробити порівняльний аналіз лізиноприлу, еналаприлу та каптоприлу та ГЛЗ на їх основі згідно монографій ЄФ;

- провести аналіз монографій ВР досліджуваних АФІ та ГЛЗ на їх основі;

- вивчити екологічну безпеку запропонованих методик аналізу.

Об'єкт дослідження – порівняльний аналіз фармакопейних монографій провідних фармакопей світу на субстанції (лізиноприл, еналаприл, каптоприл) та готові лікарські засоби на їх основі.

Предмет дослідження – лізиноприл, еналаприл, каптоприл, монографії провідних фармакопей світу (ДФУ, USP, ЄФ, ВР).

Методи дослідження

При виконанні дослідження задля реалізації основних цілей та завдань було використано провідні фармакопеї світу: ДФУ, USP, ЄФ, ВР, що відрізняються своєю структурою, в залежності від національної специфіки, проте всі вони є – конституцією лікарських засобів.

Наукова новизна отриманих результатів

Уперше представлено порівняльний аналіз монографій провідних фармакопей світу на лізиноприл та ГЛЗ на його основі;

Уперше представлено порівняльну характеристику фармакопейних вимог щодо еналаприлу та ЛЗ на його основі;

Уперше представлено порівняльний аналіз фармакопейних монографій провідних фармакопей світу на каптоприл та ЛЗ на його основі;

Для представлених методик аналізу досліджуваних аналітів, які описані в провідних фармакопях світу, нами показано розрахунок їх екологічності і безпеки з використанням методів: аналітичної еко-шкали та AGREE.

Практичне значення одержаних результатів

Представлено порівняльну характеристику фармакопейних монографій провідних фармакопей світу лізиноприлу, еналаприлу, каптоприлу та ГЛЗ на їх основі, що дозволить в майбутньому зменшити обсяг робіт щодо розробки, апробації методик аналізу, а також обсяг робіт по валідації аналітичних методик, в результаті чого скоротити, відповідно, й час реєстрації лікарських засобів. Проаналізовані нами методики аналізу досліджуваних АФІ в монографіях провідних фармакопей світу можуть бути використанні для проведення оцінки якості ГЛЗ на їх основі на хіміко-фармацевтичних підприємствах.

Апробація результатів кваліфікаційної роботи

Основні результати та положення кваліфікаційної роботи представлено під час VI Міжнародної науково-практичної конференції «Сучасні досягнення фармацевтичної науки в створенні та стандартизації лікарських засобів і дієтичних добавок, що містять компоненти природного походження» (Харків, 12 квітня 2024 р.)

Публікації

Матеріали кваліфікаційної роботи опубліковано у одних тезах доповідей на науково-практичній конференції і одну статтю (наукове фахове видання, Болгарія).

Обсяг та структура кваліфікаційної роботи

Кваліфікаційна робота викладена на 48 сторінках машинописного тексту, складається з вступу, трьох розділів, висновків, списку використаних джерел, додатків. Кваліфікаційна робота ілюстрована 5 рисунками та 9 таблицями. Список використаних джерел вміщує 44 найменування, з них 12 кирилицею та 32 латиною.

РОЗДІЛ 1. АНАЛІЗ ІСНУЮЧИХ МЕТОДІВ АНАЛІЗУ ЛІЗИНОПРИЛУ, ЕНАЛАПРИЛУ ТА КАПТОПРИЛУ В СУБСТАНЦІЯХ І ГОТОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБАХ НА ЇХ ОСНОВІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Загальна характеристика активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) лізиноприлу, еналаприлу та каптоприлу

Артеріальна гіпертензія (АГ) є однією з факторів серйозних серцево-судинних ускладнень, тому відіграє важливе місце серед актуальних проблем сучасної медицини [1-3]. Високі показники смертності відзначаються через захворювання серця та судин, попри те, що лікарі мають широкий досвід у діагностиці та лікуванні цієї проблеми. АГ становить важливу складову в послідовності патологічних перетворень серцево-судинної системи (ССС) і організму людини в цілому [3-5].

Опираючись на існуючі рекомендації для лікування АГ, лікарі використовують лікарські засоби (ЛЗ), які впливають на ренін-ангіотензинову систему, блокатори бета-адренорецепторів, сечогінні засоби, антагоністи кальцію і периферичні вазодилататори. Ці препарати відрізняються дозуванням, механізмом дії та діючою речовиною. Досить великий перелік ЛЗ часто ставить лікаря перед складною задачею, оскільки йому необхідно обрати конкретний препарат для лікування артеріальної гіпертензії. Вибір складається з декількох етапів, спочатку визначає певний клас препаратів, пізніше лікарський засіб всередині класу в необхідній лікарській формі з врахуванням виробника ліків (джереник чи бренд), а також враховує супутні захворювання пацієнта (діабет, ожиріння, хвороби нирок тощо) [6-8].

Протягом останніх двох десятиліть інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту (ІАПФ) стали невід'ємною складовою в терапії серцево-судинних захворювань. Адже ці препарати можуть блокувати функцію РАС та мають властивості органопротекторів, знаходячи своє використання у ключових сферах, таких як:

- лікування артеріальної гіпертензії (АГ);

- контроль хронічної серцевої недостатності (ХСН);
- управління гострим інфарктом міокарда (ГІМ);
- терапія нефропатії.

Основною перевагою, яка робить інгібітори АПФ унікальними, є їх здатність знижувати смертність та продовжувати життя пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями [9]. Ця властивість особливо виражена у випадках серцевої недостатності. Важливо підкреслити, що рівень смертності серед хворих прямо корелює з частотою застосування інгібіторів АПФ.

ІАПФ слід обов'язково застосовувати у хворих з хронічною серцевою недостатністю (ХСН) та систолічною дисфункцією ЛШ з фракцією викиду менше 40-45 %, яка викликана ішемічною хворобою серця (ІХС), дилатаційною кардіоміопатією (ДКМП) або артеріальною гіпертензією, якщо немає алергічних реакцій. Однак, оскільки відсутні науково обґрунтовані дані про клінічну ефективність та безпечність застосування ІАПФ у хворих із систолічною дисфункцією іншого походження, їх використання у цій категорії пацієнтів не вважається достатньо обґрунтованим.

Дія інгібіторів АПФ ґрунтується на пригніченні активності ангіотензин-перетворюючого ферменту, який сприяє утворенню ангіотензину II та одночасно активує розщеплення брадікініну на неактивні компоненти. Внаслідок зменшення концентрації ангіотензину II в крові та тканинах спостерігається пригнічення ряду його ефектів, що тісно пов'язані з прогресуванням та негативним прогнозом ХСН, таких як:

- стиснення кровоносних судин у периферії та нирках;
- утримання натрію та води, що супроводжується збільшенням виділення калію;
- формування фіброзу міокарда і гіпертрофія;
- збільшення утворення супероксидного аніона, який є важливим чинником та провідником окислювального стресу;

- стимуляція синтезу альдостерону, активації ендотеліну-1, а також вироблення вазопресину і норадреналіну, пригнічення фібринолізу (внаслідок збільшення експресії інгібітору тканинного активатора плазміногену).

За останні десять років інгібітори АПФ стали «золотим стандартом» у лікуванні хворих із синдромом серцевої недостатності (дослідження ATLAS, CONSENSUS, Vet-HF-II, SOLVD-Treatment) [10]. Крім цього, у рамках дослідження SOLVD-Prevention виявлено позитивний ефект еналаприлу на серцево-судинні кінцеві точки у хворих із безсимптомною дисфункцією лівого шлуночка, включаючи тих, хто також страждає на АГ. Отже, на сьогодні інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту рекомендовані для всіх хворих із систолічною ХСН, незалежно від наявності клінічних симптомів. Тривале використання інгібіторів АПФ призводить до зниження рівня смертності, полегшує клінічні симптоми, підвищує переносимість різних фізичних навантажень та зменшує ризик повторних госпіталізацій. У медичній практиці слід використовувати лише ті препарати, чію ефективність було науково підтверджено в клінічних дослідженнях. Однак згідно з Рекомендаціями Української асоціації кардіологів (2006), можна також використовувати фозиноприл, периндоприл та квінаприл як лікарські засоби з доказовою ефективністю другого рівня. Початкове лікування розпочинається з мінімальних доз, проте досягнення рекомендованих терапевтичних доз є важливим етапом для успішного продовження лікування [11].

Загалом за фармакокінетикою ІАПФ поділяються на дві групи: первинно активні препарати (каптоприл та лізиноприл) та неактивні речовини, що утворюють активні метаболіти (прилати) внаслідок трансформації в печінці і/або слизовій оболонці шлунково-кишкового тракту. За хімічною структурою ІАПФ поділяють на препарати, що містять: сульфгідрильну (каптоприл, зофеноприл), карбоксильну (еналаприл, лізиноприл, раміприл, периндоприл, цилазаприл, беназеприл, квінаприл, трандолаприл, спіраприл) та фосфонільну (фозиноприл) групи.

У хімічному відношенні лізиноприл є – 1-[N-(S)-1-карбокси-3-фенілпропіл]-L-лізил]-L-пролін дигідрат, хімічна структура якого наведена нижче (рис.1.1).

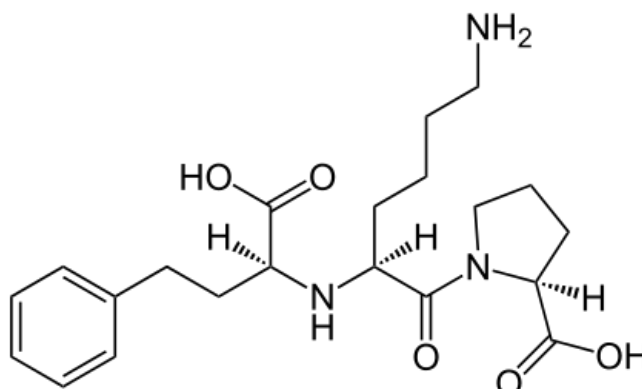


Рисунок 1.1 – Хімічна структура лізиноприлу

В Україні лізиноприл зареєстрований під такими торговими назвами: Ліпразид, Лізиноприл-Тева, Лізиноприл-Астрафарм, Ліприл, Екватор, Диротон.

Лізиноприл – інгібітор АПФ. АПФ - це пептидилдипептидаза, що сприяє перетворенню ангіотензину I в ангіотензин II (вазоконстрикторний пептид), який стимулює виділення альдостерону. Інгібування АПФ призводить до зменшення рівня ангіотензину II у крові, що в свою чергу призводить до зменшення ефективності вазопресорів і зменшення виділення альдостерону. Останнє зниження також може привести до збільшення концентрації у сироватці крові калію [12]. Через те що, механізм дії при гіпертензії відбувається за допомогою пригнічення ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, лізиноприл здійснює гіпотензивну дію навіть у пацієнтів з гіпертензією, які мають низький рівень реніну. АПФ є ідентичним до кінінази-ферменту, який руйнує брадикінін. Нажаль роль підвищеного рівня брадикініну (який має виражені вазодилатуючі властивості) в ході лікування лізиноприлом повністю не з'ясована, а також вимагає подальших досліджень та вивчення.

Еналаприл – лікарський засіб, що діє на ренін-ангіотензинову систему. Широкий спектр застосування отримує в лікуванні гіпертонії та серцевої недостатності [13]. Його дія полягає в пригніченні перетворення ангіотензину I на ангіотензин II, в зменшенні вивільнення норадреналіну, в збільшенні

утворення брадикініну, вазодилатуючих простагландинів, в сповільненні вивільнення альдостерону та в покращенні ниркового кровообігу [14].

Еналаприлу малеат представляє собою проліки, тобто таку речовину, яка потрапляє в організм та перетворюється на активний метаболіт. Для нього такою речовиною є утворений еналаприлат. Основними функціями еналаприлу малеату в організмі є: зменшення потреби міокарда в кисні, зменшення продукування ангіотензину II та альдостерону, зменшення постнавантаження завдяки розширенню судин, зменшення внутрішньоклубочкової гіпертензії, збільшення швидкості клубочкової фільтрації, зниження креатиніну, сечовини в крові, пригнічення активності прозапальних цитокінів у нирковій тканині, а також проявляє вплив на ендотелій судин [15, 16].

Хімічна назва еналаприлу: (2S)-1-[(2S)-2-[[[(1S)-1-етокси-1-оксо-4-фенілбутан-2-іл]аміно]пропаноіл]піролідин-2-карбонова кислота (рис.1.2).

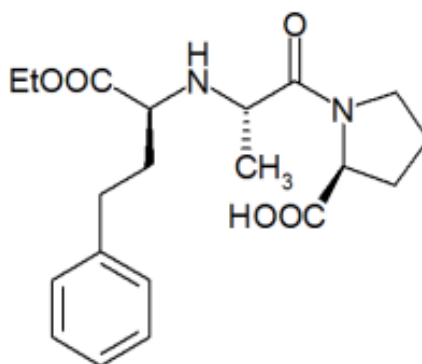


Рисунок 1.2 – Хімічна структура еналаприлу

В Україні еналаприл зареєстрований під такими торговими назвами: Енап, Еналаприл-Тева, Еналаприл-Здоров'я, Берліприл. Еналаприл-Дарниця, Еналаприл-Астрафарм, Еналозид, Енеас.

Каптоприл – синтетичний антигіпертензивний препарат, що належить до групи інгібіторів АПФ, який використовується для лікування есенціальної або реноваскулярної гіпертензії, застійної серцевої недостатності, дисфункції лівого шлуночка після інфаркту міокарда та нефропатії [17]. Систематизована

назва за IUPAC (2S)-1-[(2S)-2-метил-3-сульфанілпропаноїл] піролідин-2-карбонова кислота (рис.1.3).

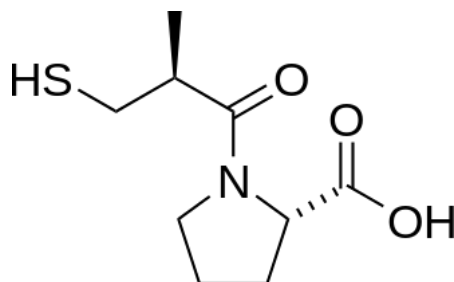


Рисунок 1.3 – Хімічна структура каптоприлу

В Україні каптоприл зареєстрований під такими торговими назвами: Каптоприл, Каптопрес, Капотіазид.

Каптоприл сприяє зниженню протеїнурії у пацієнтів, які страждають на АГ та діабетичну нефропатію. Цей препарат зменшує опір у судинній системі нирок, підвищує кровотік через нирки, стимулює гломерулярну фільтрацію, підтримує стабільний рівень калію, зменшує виведення білків та запобігає накопиченню мезангіальних макромолекул, тим самим попереджає ураження мезангію та розвиток гломерулосклерозу [17].

1.2 Огляд методик аналізу лізиноприлу

У ДФУ є доступна монографія на таблетки лізиноприлу [18, 19]. Для ідентифікації лізиноприлу в таблетках запропоновано метод ТШХ. Для кількісного визначення лізиноприлу в таблетках та визначення його супровідних домішок запропоновано РХ. У ЄФ [20] представлена монографія на субстанцію лізиноприлу. Для ідентифікації лізиноприлу у субстанції рекомендують використовувати визначення питомого обертання та метод абсорбційної спектрофотометрії в інфрачервоній області. Для кількісного визначення лізиноприлу в субстанції пропонується використовувати алкаліметрію з потенціометричним фіксуванням кінцевої точки титрування. Для визначення супровідних домішок лізиноприлу ЄФ пропонує використовувати РХ.

Багато дослідників провели наукові дослідження щодо даного АФІ.

Так, індійськими вченими V. Bhaskara Raju., Lakshmana Rao Atmakuri було запропоновано та розроблено точний метод ВЕРХ для визначення лізиноприлу. А саме розділення препарату було здійснено на колонці з оберненою фазою C_8 використовуючи рухому фазу, яка складається з фосфатного буфера та метанолу у співвідношенні 35:65 об./об. Швидкість потоку складала 0.8 мл/хв, а довжина хвилі для детектування - 215 нм. В той час лінійність спостерігалася в діапазоні 20 – 60 мкг/мл із коефіцієнтом кореляції 0.9992. Встановлений метод пройшов валідацію щодо його лінійності, точності, прецизійності та стійкості. Даний метод може використовуватися для рутинного аналізу контролю якості лізиноприлу у таблетованих ЛФ [21].

Вченими Hillaert S., Grauwe K. De., Walter Van den Bossche запропоновано та розроблено метод капілярного електрофорезу восьми ІАПФ: еналаприлу, лізиноприлу, квінаприлу, фозиноприлу, периндоприлу, раміприлу, беназеприлу та цилазаприлу. Метод враховує такі параметри, як буферний розчин, органічні модифікатори, поверхнево-активні речовини. Самим важливим параметром було обрано рН буферного розчину. При цьому додавання додецилсульфату натрію негативно вплинуло на симетрію піку і не відзначалося покращення селективності. Вісім аналітів розділяли за допомогою двох фосфатних буферів при рН 7.0 і рН 6.25 відповідно. Дана комбінація була важливою та необхідною для селективної ідентифікації структурно супутніх речовин через їх подібні значення pK_a . Пізніше тією ж с групою вчених було розроблено метод капілярного електрофорезу, що дозволяє одночасно визначати гідрохлоротіазид і декілька ІАПФ: еналаприл, лізиноприл, квінаприл, фозиноприл, раміприл та цилазаприл. Саме розділення здійснювали на капілярі із кварцевого кремнезему (загальна довжина 52 см x 75 мкм I.D.) при цьому використовували натрій-фосфатний буфер (рН 7.25; 100 мМ). Цей метод був успішно застосований для кількісного визначення даних аналітів в ЛФ. Проведено валідацію розробленого аналітичного методу [22].

Науковцями Khalid M. Badr El-Din, Fatma F. Mohammed, Sayed M. Derayea був розроблений та валідований новий чутливий та дискримінаційний спектрофлуориметричний метод для визначення лізіноприлу – інгібітора АПФ, у чистій масовій формі та у таблетках. Хімічна реакція між лізіноприлом, етилацетоацетатом та формальдегідом в кислому буферному середовищі (рН = 3.8), в результаті якої утворився блідо-жовтий продукт, який демонстрував високу флуоресценцію, що була виміряна при 438 нм, після збудження при довжині хвилі 350 нм. Всі параметри експерименту, які впливають на стабільність та формування синтезованого флуорофора, були ретельно вивчені та оптимізовані для досягнення максимальної чутливості. Також інтенсивність флуоресценції прямо пропорційна концентрації препарату в діапазоні 0.5–4.5 мкг/мл і межа виявлення становить 0.16 мкг/мл. Цей метод успішно використовувався для аналізу фармацевтичних таблеток, які можна придбати в аптеці, до складу яких входить один лікарський засіб або його комбінації з гідрохлортіазидом. Окрім того, розроблений метод було адаптовано для проведення аналізу на однорідність вмісту деяких лікарських форм, які містять цитований препарат [23].

Вчені Chander V., Mohan M., Seth R., Singh P., спроектували та підтвердили новий метод ізократичної обернено-фазової високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) з діодною матрицею УФ-детектування. При валідації методу лізіноприлу використовували Nucleosil (125 x 4.0 мм, 5 мм) як нерухої фази з рухою фазою, яка складалася з буферного розчину, ізопропілового спирту та триетиламіну (95:5:0,1). Швидкість потоку становила 1.0 мл/хв. Температура колонки - 50°C та спектрометричне детектування - 215 нм відповідно. При цьому 20 мкл зразка вводили протягом 7 хв. Аналіз статистичних даних свідчить, що валідований метод відповідає усім відповідним параметрам, а також являється ефективним, швидким і надійним для проведення кількісного аналізу та контролю якості лізіноприлу у фармацевтичних формах [24].

1.3 Огляд методик аналізу еналаприлу

ДФУ включає монографію на субстанцію еналаприлу малеат [18]. Для ідентифікації використовується метод інфрачервоної абсорбційної спектрофотометрії. Для цього 0.25 г субстанції розчиняють у воді, вільній від вуглецю діоксиду Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до об'єму 25.0 мл. Розчин S повинен бути прозорим і безбарвним. Для кількісного визначення застосовують алкаліметричне потенціометричне титрування. Також ДФУ має монографію на таблетки еналаприлу. Для ідентифікації запропоновано метод ТШХ (рухома фаза – суміш оцтової кислоти льоду Р, води Р, бутанолу Р (15:25:60), а для кількісного визначення еналаприлу в таблетках – ВЕРХ. Вчені з усього світу представили різноманітні методи для його визначення.

Логойдою Л. було запропоновано використовувати тест Юдена, який являється ефективним методом для оцінки, насамперед надійності серед усіх інших аналітичних методів. Згідно з критеріями тесту Юдена, саме метод ВЕРХ виявився найбільш надійним щодо визначення вмісту еналаприлу при введенні варіації усіх семи аналітичних параметрів. В той час коли використовувалася колонка Grace Platinum[®] C₈ EPS (4.6 мм внутр. х 250 мм, 5 мкм) варіація вмісту еналаприлу складала 0.91 %, і була найменшою. Вперше було вирішено проблеми аналітичної лабораторії шляхом цілісного підходу до сучасних інновацій у технології частинок і дизайні приладів. Метою було сприяти успіху аналітиків та забезпечити прибутковість і продуктивність бізнесу. Дослідження підтверджує ефективність та корисність тесту Юдена для оцінки надійності аналізу ВЕРХ на визначення еналаприлу [25].

Bevz N., Myhal A., Ivanauskas L., Gorokhova O., Grynenko V., Zhuravel I., представили метод для кількісного визначення еналаприлу та гідрохлоротіазиду в присутності ВЕРХ. Отримані характеристики валідації свідчать, що методика кількісного визначення гідрохлоротіазиду в таблетках "Еналаприл-Н" відповідає визначеним параметрам: правильність, точність,

лінійність ($= 0.70 \leq \max = 1.60$, $d = 0.22 \leq \max d = 0.51$, $a = 0.71 \max a = 2.60$, $r = 0.9997$ хв $r = 0.9981$). При проведенні кількісного визначення еналаприлу малеату в комбінованих таблетках було встановлено правильність, точність, лінійність ($= 1.21 \leq \max = 1.60$, $d = 0.24 \leq \max d = 0.1$, $a = 1.35 \max a = 2.60$, $r = 0,9991 \min r = 0,9981$). Покращено метод кількісного хроматографічного визначення еналаприлу малеату та гідрохлоротіазиду у антигіпертензивному комбінованому препараті. Параметри хроматографічного розділення суміші, що були запропоновані, в порівнянні з вихідними сприяють великому зниженню витрат на моніторинг, подовженню терміну служби хроматографічної колонки, а також зменшенню об'єму шкідливих викидів [26].

Вченими Piponski M., Logoyda L., Balkanov T., було розроблено та валідовано простий, швидкий і точний метод ВЕРХ для одночасного визначення еналаприлу малеату та бісопрололу фумарату у твердій фармацевтичній лікарській формі, з використанням у складі рухомої фази сильних хаотропних перхлорат-аніонів. Метод відзначається ідеальною симетрією елююючих піків, які з'являються через 4.7 та 5.2 хвилини. Використана рухома фаза складається з 55 % метанолу та 45 % розведеної хлорної кислоти (0.07 % об./об.), яка постачається зі швидкістю 1,0 мл/хв, при температурі 42 °С у духовці колонки, з УФ-детектором, який налаштований на довжину хвилі 214 нм. Об'єм ін'єкції для аналізу становив 10 мікролітрів. Самі аналізи проводили на колонці Zorbax Rx-C8 250 x 4,6 мм, частинки 5 мкм. Дана методика використовується у рутинному аналізі, адже завдяки своїй простоті і швидкості, вона є необхідною для ефективного контролю якості значної кількості зразків протягом коротких проміжків часу [27].

Науковцями у складі: Logoyda, L., Abdel-megied, A. M., Kondratova, Y., Trofimenko, O., Korobko, D., Dakhym, I., було розроблено та повністю валідовано метод високочутливої ВЕРХ для визначення еналаприлу малеату в присутності його споріднених речовин, таких як еналаприлат дигідрат та дикетопіперазин. Цей метод є швидким, простим, економічним та

високочутливим. Насамперед хроматографічне розділення проводили з використанням колонки Grace Platinum® C₈ EPS (250 x 4.6 мм, 5 мкм) при кімнатній температурі та рухомої фази, яка складалася з ацетонітрилу та 20 ммоль фосфатного буфера (25:75; рН 2.2), що був ізократично закачуваний зі швидкістю потоку 2 мл/хв. Довжина хвилі УФ-детектування становила 215 нм. Розроблений метод успішно пройшов валідацію згідно з рекомендаціями ІСН і вимагав загальний час виконання менше 9 хв. Також коефіцієнт кореляції (r^2) становив 0,99981, що вказує на те, що метод виявився ефективним у відношенні лінійності між концентрацією та площею піку. Розроблена та валідована методика була успішно застосована для кількісного визначення еналаприлу малеату разом з його домішками в таблетованій лікарській формі [28].

1.4 Огляд методик аналізу каптоприлу

У ДФУ представлено монографію на таблетки каптоприлу. Для ідентифікації використовують метод ТШХ, а кількісне визначення проводять за допомогою РХ [29]. В наукових джерелах зазначено різні методики визначення даного АФІ.

Індонезійськими вченими була досліджена розробка та валідація методів аналізу каптоприлу в таблетках із застосуванням методів площі під кривими та поглинання спектрофотометрією в ультрафіолетовому діапазоні. Отримані результати показали, що частота вибірки, яка була отримана методом абсорбції та методом площі під кривою, для патентованих таблеток становила $104.55 \% \pm 0.433$ та $92.22 \% \pm 0.351$; для генеричних таблеток – $93.42 \% \pm 1.306$ і $91.09 \% \pm 0.093$. В свою чергу середній відсоток відновлення, для патентованих таблеток становив $95.62 \% \pm 14.444$ та $101.5 \% \pm 15.989$; для генеричних таблеток – $95.33 \% \pm 14.278$ і $100.96 \% \pm 15.655$. Тому, можна підсумувати, що обидва методи є валідними для аналізу каптоприлу в таблетках. Дана розроблена методика може бути використана для визначення каптоприлу в таблетках [30].

Дослідниками Logoyda L, Piponski M, Kovalenko S, Dutchak O, Denefil O, Soroka Y, Pidruchna S, Popovych D, Susla O., був розроблений швидкий та

простий метод для кількісного визначення каптоприлу з конфлюентних моношарів Caco-2 і з водного розчину. Елюювання каптоприлу відбулося через 1.42 хв. Лінійна відповідь була встановлена при 2 – 200 нг/мл. Для аналізу рівняння регресії було виражено як $y=0,0187x + 0,000248$. Коефіцієнт кореляції становив $(r_2) = 0,9993$. У результаті тесту Caco-2 виявлено, що проникність каптоприлу є низькою. Важливо зазначити, що коефіцієнт вилучення складав 103.20 %, а коефіцієнти варіації в межах певної серії коливалися від 0.321 % до 0.541 %. Співвідношення номінальних концентрацій у відсотках коливалося в діапазоні від 99.13 % до 101.12 %. Коефіцієнти варіації між циклами змінювалися від 0.314 % до 0.663 %. Співвідношення номінальних концентрацій між циклами у відсотках коливалося в межах від 99.17 % до 101.03 %. Результати аналізу в обох випадках (внутрішньо-денний та міждобовий) знаходилися в рамках встановлених стандартів. Результати, які були отримані, свідчать про те, що запропоновану стратегію можна ефективно та вигідно використовувати для вивчення каптоприлу з моношарів клітин Caco-2 [31].

Єгипетськими вченими Abdel-Rahman L., Hosny A., Saad Al-Farhan B., etc, було розроблено та описано комплекси металів для точного визначення каптоприлу в таблетках за допомогою потенціометричних та кондуктометричних методів. Потенціометричний і кондуктометричний методи ефективно були використані для вивчення взаємодії 10 іонів, таких як Cr^{3+} , Fe^{3+} , La^{2+} , Th^{4+} , Co^{2+} , Mn^{2+} , Pd^{2+} , Sr^{2+} , Ti^{2+} і Zr^{2+} з каптоприлом (CAP) – антигіпертензивним препаратом та його роль у визначенні CAP в чистих таблетованих та порошкових формах. Спочатку за допомогою потенціометричних і кондуктометричних методів оцінювали константу іонізації CAP та константу стабільності утворених комплексів ($\log K$) при $25 \pm 0,1$ °C та 0,05 M іонної сили (I) водного розчину NaNO_3 . Після того CAP визначали у чистій порошковій і таблетованій формі. Утворені комплекси мали співвідношення метал:ліганд 1:1, 1:2 та/або 1:3, незалежно від виду ліганду чи

іонів металу. Запропоновані потенціометричні та кондуктометричні методи використовувалися для підтвердження стехіометрії утворених бінарних комплексів M–CAP. Дані дві різні методики були успішно застосовані для визначення CAP у формі таблеток і чистого порошку. Відсоток каптоприлу, відновлений з різних лікарських форм (таблеток), варіювався в діапазоні від 95.88 % до 99.92 % [32].

Вчені Малайського університету у складі Chik Z., Ali mohd M., Mohamed Z., розробили та перевірили простий і чутливий метод мас-спектрометрії і газової хроматографії для визначення каптоприлу у плазмі людини. Як внутрішній стандарт використовували тіосаліцилову кислоту. Екстракцію плазми людини проводили твердофазною екстракцією. При цьому межа кількісного визначення складала 0.5 нг/мл із співвідношенням сигнал/шум більше 5, а калібрувальна крива була лінійною в діапазоні від 1 до 160 нг/мл з коефіцієнтом детермінації більше 0.99. Коефіцієнт варіації для похибок стандартів, як в межах, так і між аналізами, а також для межі кількісного визначення становив $\leq 10\%$ та $\leq 7\%$ відповідно. Виділення каптоприлу та тіосаліцилової кислоти в плазмі становило понад 98 % та 99 % відповідно. Даний метод, завдяки високій чутливості та точності, дозволив вимірювати низькі концентрації каптоприлу в плазмі при дослідженні біоеквівалентності у здорових суб'єктів [33].

1.5 Принципи використання «зеленої» хімії при розробці аналітичних методик дослідження

Під час розробки аналітичних методик надзвичайно важливим завданням є впровадження принципів «зеленої» хімії. З огляду на посилення забруднення атмосфери, це набуває особливої актуальності, оскільки важливо мінімізувати негативний вплив хімічних речовин та проведених досліджень на навколишнє середовище та осіб, які займаються дослідженнями. «Зелену» хімію називають «новим мисленням» хімії, а також філософією сучасних хімічних досліджень. Згідно з принципами «зеленої» хімії, вивчення хімічних речовин та процесів

включає не лише аспекти створення речовин і матеріалів із властивостями, які відповідають вимогам, але й урахування можливих впливів на навколишнє середовище [34, 35]. В рамках "зеленої" хімії відокремлено концепцію "ідеального споживача", який обмежує використання продуктів до мінімуму та розуміє важливість збереження екології [36, 37].

Основні принципи "зеленої" хімії включають застосування відновлюваної сировини, використання каталізаторів для підвищення ефективності при одночасному зменшенні відходів, створення продуктів зі зниженою токсичністю та розробку енергоефективних процесів [38].

На даний момент розроблено різноманітні навчальні матеріали для передачі ідей «зеленої» та «сталого» хімії [39, 40].

Отже, «зелена» хімія відіграє важливу роль у сучасному світі, завдяки їй мінімізується використання та утворення небезпечних речовин, що в свою чергу призводить до збереження навколишнього середовища та здоров'я людини.

Висновки до розділу 1.

1. У першому розділі даної кваліфікаційної роботи було розглянуто ключові аспекти стосовно існуючих методів аналізу досліджуваних АФІ: лізиноприлу дигідрату, еналаприлу малеату та каптоприлу та ГЛЗ на їх основі.

2. Було проведено огляд методик «зеленості» при розробці аналітичних методів дослідження.

3. Згідно проаналізованих джерел літератури, дослідження лізиноприлу, еналаприлу, каптоприлу та ГЛЗ на їх основі, проводять за допомогою різноманітних фізико-хімічних методів аналізу, серед яких домінуючими є хроматографічні методи (ВЕРХ, ТШХ), спектрофотометричні, а також капілярний електрофорез.

РОЗДІЛ 2. ОБҐРУНТУВАННЯ ВИБОРУ ОБ'ЄКТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Фізико-хімічні властивості об'єктів дослідження

Лізиноприлу дигідрат – білий або майже білий кристалічний порошок. Розчинний у воді, практично нерозчинний у безводному етанолі та гептані. Молекулярна маса субстанції становить: 441.5 г/моль [18, 19].

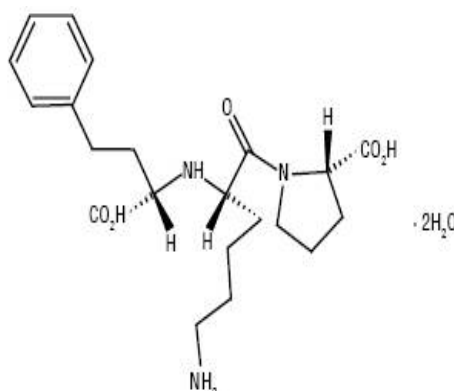


Рисунок 2.1 – Структурна формула лізиноприлу дигідрату

Еналаприлу малеат – кристалічний порошок білого або майже білого кольору. Помірно розчинний у воді Р, легко розчинний у метанолі Р, практично не розчинний у метиленхлориді Р. Розчиняється в розведених розчинах гідроксидів лужних металів. Молекулярна маса субстанції становить: 492.5 г/моль [18]. Плавиться при температурі близько 144 °С.

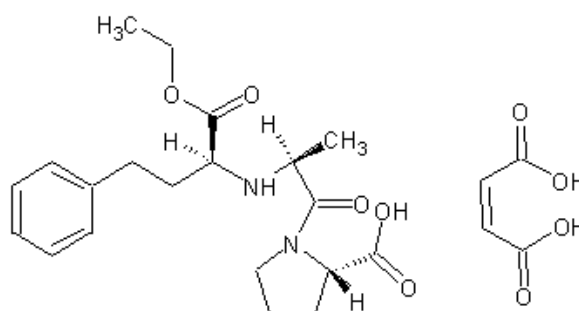


Рисунок 2.2 – Структурна формула еналаприлу малеату

Каптоприл – білий або майже білий кристалічний порошок, розчинний у воді, повільно розчинний у метанолі та метиленхлориді.

Розчиняється в розбавлених розчинах гідроксидів лугів. Молекулярна маса субстанції становить 217.3 г/моль [29].

2.2 Характеристика провідних фармакопей світу

2.2.1 Державна Фармакопея України (ДФУ)

ДФУ – це основний нормативний документ, який регламентує питання щодо контролю якості лікарських засобів в Україні, правовий акт, який містить загальні вимоги до лікарських засобів, фармакопейні статті (монографії), а також методики контролю якості лікарських засобів [18, 19]. Державну фармакопею України введено в дію 1 жовтня 2001 р. наказом Міністра Охорони Здоров'я України за № 95 від 12 березня 2001 р. ДФУ підготовлено Державним підприємством «Науково-експертний фармакопейний центр» на виконання Указу Президента України № 615/98 від 11.06.1998 р. На сьогодні, діючою є ДФУ другого видання – це перша національна фармакопея України як повноправного члена ЄФ. До ДФУ 2.2 введено 17 нових і актуалізовано одну монографію на готові лікарські засоби (ГЛЗ) [18]. Ці національні статті розроблені значною мірою, з використанням матеріалів Фармакопеї США (USP) і Британської Фармакопеї (BP) на підставі відповідних договорів з USP і BP, що забезпечує разом світовий рівень їх вимог і полегшує вихід вітчизняних експортерів на світовий фармацевтичний ринок.

Розділ 2, а саме: "Методи фармакопейного аналізу" Державної Фармакопеї України включають такі підрозділи:

- 2.1. Обладнання
- 2.2. Фізичні та фізико-хімічні методи
- 2.3. Ідентифікація
- 2.4. Випробування на граничний вміст домішок
- 2.5. Методи кількісного визначення
- 2.6. Біологічні випробування
- 2.7. Біологічні методи кількісного визначення
- 2.9. Фармако-технологічні випробування

2.2.2 Американська Фармакопея

USP була заснована ще у 1820 році медичними практикуючими лікарями з метою створення документа, який сприяв би розробці однаково якісних лікарських засобів.

В наш час USP відстоює інтереси різних зацікавлених сторін, таких як фармацевтичні компанії, тобто виробники, громадські об'єднання фахівців та пацієнтів. USP встановлює стандарти, які є доступними для всіх країн світу. У їхній розробці продовжують брати участь лікарі та фармацевти, щоб гарантувати якість, безпеку та ефективність лікарських засобів.

Американська фармакопея включає в себе основне видання, яке визначає якість субстанцій і готових лікарських засобів, а також кілька додаткових видань, кожне з яких регулює окремий аспект. Так, United States Pharmacopeia - National Formulary (USP-NF) – це є збірник стандартів для допоміжних речовин. Зокрема, USP - Verified Dietary Supplements (USP-DS) - встановлює стандарти для якості дієтичних добавок. Крім того, вона - Food Chemicals Codex (USP-FCC) визначає стандарти для харчових продуктів, а відповідно United States Pharmacopeia – Pharmacists' Pharmacopeia (USP-F2) є фармацевтичною фармакопеею, що регламентує певні стандарти для фармацевтів, які займаються екстемпоральним виробництвом ліків [41].

2.2.3 Британська Фармакопея (BP)

BP Фармакопея – ключовий фармацевтичний нормативний документ, який являє широкої громадськості відомості про якість, якою повинен володіти продукт або будь-який його компонент на всьому періоді терміну придатності на всій території Сполученого королівства. У 1864 році була опублікована Британська фармакопея, яка першою показала шлях до стандартизації якості лікарських засобів на міжнародному рівні. У 1988 році була видана Британська фармакопея у двох томах, яка включала 1 200 спеціальних статей, описуючих лікарські засоби, а також встановлювала вимоги до лікарських форм виробничого та аптечного приготування, препаратів крові та імунологічних

медикаментів. ВР чинить важливий внесок у роль Агентства з регулювання лікарських засобів і медичних товарів (MHRA) у захисті громадського здоров'я, встановлюючи стандарти якості для фармацевтичних речовин і лікарських засобів Великобританії. Це важливий довідковий інструмент для всіх осіб і організацій, які займаються фармацевтичною діяльністю:

- дослідження;
- розвиток;
- виробництво;
- контроль якості та аналіз.

ВР має широке міжнародне охоплення та використовується в більш ніж 100 країнах світу, а також є невід'ємною частиною чинного законодавства щодо лікарських засобів в країнах Співдружності. Більше того, вона надає багато експертних порад щодо Європейської фармакопеї і відіграє ключову роль у процесах встановлення стандартів у Європі. Також, надає експертні поради Всесвітній організації охорони здоров'я і має досить тісні зв'язки з провідними фармакопеями світу та гарантує, що якість ліків завжди перебуває в авангарді міжнародних дискусій [42].

2.2.4 Європейська Фармакопея (ЄФ)

Структура ЄФ включає загальні статті (General Chapters) та монографії (Monographs), що визначають вимоги до продуктів, призначених для застосування у людини і у ветеринарії. Загальні статті ЄФ містять найбільш загальні вимоги, що поширюються: на методи випробувань, на показники якості, а також на пакувальні матеріали та контейнери [20].

Монографії та вимоги ЄФ мають визначальне значення не тільки для країн Європейського Союзу, а також для всієї Європи і ряду неєвропейських країн. Багато монографії відтворено в національних фармакопеях європейських країн, наприклад Британської фармакопеї (British Pharmacopoeia), Німецької фармакопеї (Deutsches Arzneibuch), Французької Фармакопеї (Pharmacopée

Fransaise), Італійської Фармакопеї (Farmacopoeia Ufficiale della Repubblica Italiana), Державної Фармакопеї України (Державна Фармакопея України

Монографії ЄФ регламентують необхідні вимоги до показників якості і визначають методики випробувань, що використовуються для контролю якості: лікарських субстанцій (АФІ); допоміжних речовин; лікарської рослинної сировини; лікарських препаратів, що містять компоненти рослинного походження; гомеопатичних препаратів; радіофармацевтичних препаратів; імунобіологічних препаратів тощо.

Отже, структура фармакопей в різних країнах значно відрізняється, в залежності від національної специфіки. Особливо значущі відмінності між фармакопеями європейських країн і США, відображають різну ідеологію, яка лежить в основі цих фармакопей. Проте, у всіх фармакопеях можна виділити такі основні розділи: вступ; загальні положення; опис загальних методів аналізу (фізичних, фізико-хімічних, хімічних, біологічних, методи аналізу лікарської рослинної сировини), опис конкретних методик аналізу - проведення тотожності, визначення домішок, контролю консервантів, приготування реактивів, титрантів тощо. Також, представлено основні розділи, такі як: загальні статті на лікарські форми, монографії на субстанції та готові лікарські засоби.

2.3 Характеристика методів визначення екологічності та безпеки методик аналізу досліджуваних АФІ та ГЛЗ на їх основі

Метод Analytical GREENess (AGREE) – аналітичний калькулятор, що значно полегшує розрахунок екологічності та безпеки методик аналізу, який виводить результат аналізу у певну піктограму, де враховано не лише вплив кожної аналітичної операції на одержаний результат, а й показується він у відповідній варіації кольору від зеленого (екологічного) до червоного (небезпечного). Як відомо, AGREE базується на 12 принципах GAC: природа та кількість досліджуваного зразка, відходи, які утворені згідно проведення методики, споживання енергії, кількості проведення етапів аналізу,

мініатюризація, автоматизація і відповідно, пропускна здатність тощо. Кожен вплив фактору подається у вигляді діапазону балів в межах від 0 до 1 із ступенем вкладу кожної операції, що показані шириною кожного сегмента, а загальний бал виводиться, відповідно із загальної оцінки всіх принципів. Результатом оцінки даного методу є одержана піктограма, за якою максимальне значення згідно проведеного аналізу повинно бути 1.0, що свідчить про екологічність і безпеку представлених методик визначення [43].

Еко-шкала–аналітичний напівкількісний метод визначення екологічності методики дослідження, за якою за кожен етап проведеного аналізу виставляють пенальті бали. Беруть до уваги шкідливість реагентів, що використовуються згідно представленої методики, їх кількість, звичайно акцентують увагу на несприятливому впливі на довкілля, а також професійні шкідливості, обладнання, яке використовували та одержані втрати по запропонованій методиці. Як результат даного дослідження, отримуємо певну кількість пенальті балів, що в загальному сумується та віднімаються від числа 100. Отримані пенальті бали 75 та вище, вказують на відмінний «зелений» аналіз, а нижче 50, відповідно – на негативність представленого аналізу [44].

РОЗДІЛ 3. ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ФАРМАКОПЕЙНИХ МОНОГРАФІЙ ЛІЗИНОПРИЛУ, ЕНАЛАПРИЛУ ТА КАПТОПРИЛУ В СУБСТАНЦІЯХ ТА ГОТОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБАХ

2.1 Умови проведення кількісного визначення лізиноприлу згідно провідних фармакопей світу

Лізиноприл представлений в редакції АФ. Умови проведення його кількісного визначення представлено в таблиці 3.1.1. Також, в USP фармакопеї представлені монографії на таблетки та субстанцію лізиноприлу дигідрату, а також на комбіновані таблетки лізиноприлу з гідрохлортіазидом [41].

Як видно, з представленої таблиці у всіх досліджуваних об'єктах використали хроматографічний метод аналізу – ВЕРХ, який є точний, відтворюваний і широко використовується для розділення складних компонентів у фармацевтичному аналізі.

Таблиця 3.1.1 – Умови проведення кількісного визначення лізиноприлу в АФІ та ГЛЗ згідно Американської фармакопеї

Умови хроматографування	Матриця		
	Таблетки лізиноприлу	Субстанція лізиноприлу	Таблетки лізиноприлу та гідрохлортіазиду
Метод	ВЕРХ/УФ		
Довжина хвилі детектування, нм	215 нм	210 нм	215 нм
Рухома фаза	Розчиняють 1,0 г 1-гексансульфонату натрію у 820 мл буфера. Додають 180 мл ацетонітрилу. Метанол і вода (20:80)	Ацетонітрил та розчин А (одноосновний фосфат натрію та вода) (4:96)	Ацетонітрил, триетиламін, вода та фосфорна кислота (280:3:1480:15)

Хроматографічна колонка	4.6 мм x 20 см 10 мкм, клас L7	4.6 мм x 25 см 5 мкм, клас L7	4.6 мм x 15 см 5 мкм, клас L7
Швидкість потоку рухомої фази, мл/хв	1.0	1.0	1.5
Температура колонки, °С	40	50	50

Умови проведення кількісного визначення лізиноприлу згідно ДФУ наведені у таблиці 3.1.2. Вітчизняна фармакопея не містить монографії на субстанцію лізиноприлу, проте представлена монографія на готову лікарську форму – таблетки лізиноприлу [19].

Таблиця 3.1.2 – Умови проведення кількісного визначення лізиноприлу в таблетках згідно ДФУ

Умови хроматографування	Матриця
	Таблетки лізиноприлу
Фармакопея	ДФУ
Метод	ВЕРХ/УФ
Довжина хвилі детектування, нм	215 нм
Рухома фаза	ацетонітрил Р – розчин 4.08 г/л калію дигідрофосфату безводного Р, рН якого попередньо доведено до 2.0 фосфорною кислотою Р, що містить 1.25 г/л натрію гексансульфонату Р (200:800)
Хроматографічна колонка	0.20 м x 4.6 мм 10 мкм
Швидкість потоку рухомої фази, мл/хв	1.0
Температура колонки, °С	40

Виходячи із результатів, які наведені у таблиці 3.1.2, можна підсумувати, що у цьому випадку використовують сучасний метод аналізу, який володіє хорошою розділювальною здатністю і досить широко використовується в аналізі ліків.

У ЄФ описано субстанцію лізіноприлу дигідрату, яка представлена у відповідній монографії [20]. Для кількісного визначення лізіноприлу в субстанції ЄФ пропонує метод алкаліметрії з потенціометричним фіксуванням кінцевої точки титрування у першій точці вигину. Точної наважки АФІ беруть 0.350 г розчинивши її в 50 мл води. Як титрант використовують 0.1 М розчин гідроксиду натрію. При цьому 1 мл титранту еквівалентний 40.55 мг $C_{21}H_{31}N_3O_5$. Опрацювавши даний метод аналізу, можна сказати, що він є більш універсальним та практичним, бо дозволяє аналізувати значно більше коло об'єктів, а також потребує менше часу для виконання. До недоліків можна віднести низьку чутливість, ну і в деяких випадках невисоку селективність.

2.2 Умови проведення кількісного визначення еналаприлу в АФІ та ГЛЗ згідно провідних фармакопей світу

Американська Фармакопея [41] містить монографії на субстанцію та ГЛЗ – таблетки еналаприлу малеату та таблетки еналаприлу малеату в комбінації з гідрохлортіазидом (табл. 3.2.1).

Таблиця 3.2.1 – Умови проведення кількісного визначення еналаприлу в АФІ та ГЛЗ згідно Американської фармакопеї

Умови хроматографування	Матриця		
	Субстанція еналаприлу малеату	Таблетки еналаприлу малеату та гідрохлортіазиду	Таблетки еналаприлу малеату
Метод	ВЕРХ/УФ		
Довжина хвилі детектування, нм	215 нм	215 нм	215 нм

Рухома фаза	А: ацетонітрил і буфер (5:95); В: ацетонітрил і буфер (66:3)	Ацетонітрил і буфер (400:600)	Ацетонітрил і буфер (250:750)
Хроматографічна колонка	4.1 мм x 15 см 5 мкм, L21	4.6 мм x 25 см 5 мкм, L7	4.6 мм x 25 см 5 мкм, L7
Швидкість потоку рухомої фази, мл/хв	1.5	1.5	2.0
Температура колонки, °С	70	65	50

Аналізуючи дані, представлені у таблиці 3.2.1, еналаприл та представлені таблетки аналізували при однакових довжинах хвилі, дуже схожими були і хроматографічні колонки, різниця була лише у підбраній температурі колонок.

У ДФУ представлена монографія на субстанція еналаприлу малеату [18]. Для кількісного аналізу використовують метод алкаліметрії з потенціометричним закінченням. Точна наважка субстанції лікарської речовини (0.100 г), яку попередньо розчиняють у воді, вільній від вуглецю діоксиду та доводять об'єм розчину тим самим розчинником до об'єму 30 мл. Потім титрують 0.1 М розчином натрію гідроксиду потенціометрично до другого стрибка потенціалів на кривій титрування. При цьому 1 мл титранту відповідає 16.42 мг $C_{24}H_{32}N_2O_9$.

У ЄФ є монографія на субстанцію еналаприлу малеату [20]. Кількісне визначення проводять згідно методу титриметрії, а саме – алкаліметрії. Розчиняють 0.100 г наважки у воді, вільній від вуглецю діоксиду, та доводять об'єм розчину до 50 мл тим самим розчинником. Як титрант використовують 0.1 М розчин натрію гідроксиду. Фіксують кінцеву точку потенціометрично. Титрують до другої точки вигину, 1 мл титранту еквівалентний 16.42 мг $C_{24}H_{32}N_2O_9$.

Проаналізовані дані, що стосувалися еналаприлу згідно редакції ДФУ і ЄФ вказують на ідентичні умови кількісного визначення, що свідчить про відповідність вимог ДФУ Європейській фармакопеї.

2.3 Умови проведення кількісного визначення каптоприлу згідно провідних фармакопей світу

Провівши аналіз монографій трьох фармакопей світу, а саме ДФУ, ЄФ та ВР було відмічено, що усі вони містять монографію на АФІ каптоприлу [20, 29, 42]. За їх редакціями, кількісне визначення проводять окисно-відновним методом – йодометрією. Для проведення випробування беруть 0.150 г досліджуваного АФІ, попередньо розчиненого у 30 мл води та титрують 0.05 М розчину йоду. Фіксують точку еквівалентності потенціометрично, використовуючи при цьому комбінований платиновий електрод, встановлено, що 1 мл титранту відповідає 21.73 мг $C_9H_{15}NO_3S$.

Отже, представлені результати аналізу провідних фармакопей світу щодо АФІ каптоприлу, вказують на коректність підбраного методу аналізу. Даний метод аналізу є точним і відтворюваним, а також, практичним у застосуванні.

2.4 Дослідження оцінки впливу аналітичних методик на навколишнє середовище

В першому розділі кваліфікаційної роботи висвітлено питання щодо «зеленості» методик аналізу, в другому – детально обґрунтовано методи визначення безпечності та екологічності аналітичних методик. Тому, для запропонованих методик аналізу, описаних в провідних фармакопеях світу для лізиноприлу, еналаприлу, каптоприлу, потрібно здійснити перевірку екологічності та безпеки, яку виконували за допомогою еко-шкали та AGREE-методу. Нижче представлено отримані піктограми «зеленості» та пенальті бали.

Таблиця 3.4.1 – Розрахунок «зеленості» методик кількісного визначення лізиноприлу в АФІ та ГЛЗ згідно Американської фармакопеї методом AGREE

Метод визначення екологічності аналітичної методики	USP Фармакопея		
	Таблетки лізиноприлу	Субстанція лізиноприлу	Таблетки лізиноприлу та гідрохлортіазиду
Метод AGREE			

Проаналізувавши одержані піктограми «зеленості» (табл. 3.4.1), у всіх запропонованих методиках аналізу згідно редакції Американської Фармакопеї, отримано бали нижче 1.0, операції 7 (відходи) і 9 (енергія) відмічено червоним відтінком, що пояснюється вибором розчинника та використовуваного приладу. Проте, всі інші принципи знаходяться у межах норми, тобто не перешкоджають «зеленості», отже запропоновані методики кількісного визначення лізиноприлу в АФІ та ГЛЗ свідчать про відмінний «зелений» аналіз, проведений у відповідності принципам і нормам екологічності та безпеки.

Таблиця 3.4.2 – Розрахунок «зеленості» методик кількісного визначення лізиноприлу в АФІ та ГЛЗ згідно Американської Фармакопеї методом «еко-шкали»

Матриця	Американська Фармакопея		
	Аналітична методика	Реагент/параметр	Пенальті бали
Субстанція лізиноприлу	ВЕРХ-УФ	Ацетонітрил	2
	Ацетонітрил та розчин А	Одноосновний фосфат натрію	0
	(одноосновний фосфат натрію та	Вода	0
		Професійні	0

	вода) (4:96)	шкідливості Обладнання Втрати Кількість пенальті балів Кількість балів	1 8 11 89
Таблетки лізиноприлу	ВЕРХ-УФ 1- гексансульфонату натрію у 820 мл буфера. Додають 180 мл ацетонітрилу. Метанол і вода (20:80)	1-гексансульфонат натрію Ацетонітрил Метанол і вода Професійні шкідливості Обладнання Втрати Кількість пенальті балів Кількість балів	0 6 4 0 1 8 19 81
Таблетки лізиноприлу та гідрохлортіазиду	ВЕРХ-УФ Ацетонітрил, триетиламін, вода та фосфорна кислота (280:3:1480:15)	Ацетонітрил, Триетиламін Вода Фосфорна кислота Професійні шкідливості Обладнання Втрати Кількість пенальті балів Кількість балів	6 6 0 4 0 1 8 25 75

Отримані результати по методу «еко-шкали» щодо запропонованих методик, описаних у Американській Фармакопеї (лізиноприл, таблетки на його основі та в комбінованому лікарському засобі) отримано загальні бали 89, 81 та 75, що дорівнює 75 і вище, тобто вказують на відповідність принципам екологічності та безпеки представлених аналітичних методик.

Таблиця 3.4.3 – Розрахунок «зеленості» методики кількісного визначення лізиноприлу в таблетках згідно ДФУ методом AGREE

Метод визначення екологічності аналітичної методики	ДФУ
	Таблетки лізиноприлу
Метод AGREE	




Проаналізувавши одержану піктограму (табл. 3.4.3), по представленій в ДФУ методиці аналізу, отримано бал 0.73, що є меншим максимального, тому запропонована методика кількісного визначення лізиноприлу в АФІ та ГЛЗ є «зеленою».

Таблиця 3.4.4 – Розрахунок «зеленості» методик кількісного визначення лізиноприлу в АФІ та ГЛЗ згідно ДФУ методом «еко-шкали»

Матриця	Державна Фармакопея України		
	Аналітична методика	Реагент/параметр	Пенальті бали
Таблетки лізиноприлу	ВЕРХ-УФ ацетонітрил Р – розчин 4.08 г/л калію дигідрофосфату безводного Р 1.25 г/л натрію гексансульфонату Р (200:800)	Ацетонітрил	2
		Калію дигідрофосфат	4
		Безводний Натрію гексансульфонат	0
		Професійні шкідливості	0
		Обладнання	1
		Втрати	8
		Кількість пенальті балів	15
		Кількість балів	85

Проаналізувавши результати згідно методу «еко-шкали» щодо запропонованих методик, описаних у ДФУ на таблетки лізиноприлу отримано загальний бал 85, що дорівнює 75 і вище, що є теж в межах прийнятності, отже відповідає принципам екологічності та безпеки.

Таблиця 3.4.5 – Розрахунок «зеленості» методики кількісного визначення еналаприлу в АФІ та ГЛЗ згідно Американської Фармакопеї методом AGREE

Метод визначення екологічності аналітичної методики	USP Фармакопея		
	Субстанція еналаприлу малеату	Таблетки еналаприлу малеату та гідрохлортіазиду	Таблетки еналаприлу малеату
Метод AGREE			

Проаналізувавши піктограми (табл. 3.4.5), згідно представлених методик кількісного визначення у Американській Фармакопеї, отримано бали в межах 0.71 – 0.73, що входять в допустимі норми, а значить відповідають принципам «зеленої» хімії.

Таблиця 3.4.6 – Розрахунок «зеленості» методик кількісного визначення еналаприлу в АФІ та ГЛЗ згідно Американської Фармакопеї методом «еко-шкали»

Матриця	Американська Фармакопея		
	Аналітична методика	Реагент/параметр	Пенальті бали
Субстанція еналаприлу	ВЕРХ-УФ	Аетонітрил буфер	6
	А: ацетонітрил і	Професійні	6

	буфер (5:95); В: ацетонітрил і буфер (66:3)	шкідливості Обладнання Втрати Кількість пенальті балів Кількість балів	0 1 5 18 82
Таблетки еналаприлу малеату	ВЕРХ-УФ Ацетонітрил і буфер (400:600)	Ацетонітрил Буфер Професійні шкідливості Обладнання Втрати Кількість пенальті балів Кількість балів	6 6 0 1 5 18 82
Таблетки еналаприлу малеату та гідрохлортіазиду	ВЕРХ-УФ Ацетонітрил і буфер (250:750)	Ацетонітрил Буфер Професійні шкідливості Обладнання Втрати Кількість пенальті балів Кількість балів	6 6 0 1 5 18 82

Проаналізувавши результати щодо екологічності та безпеки згідно методу «еко-шкали» представлених методик кількісного визначення досліджуваних субстанцій та таблеток на їх основі по редакції USP Фармакопеї, отримано загальні бали більше 75, що вказують на коректність підбраного методу аналізу та їх відповідність принципам і нормам «зеленої» хімії.

Висновки до розділу 3

1. Проведено аналіз фармакопейних монографій провідних фармакопей світу щодо лізиноприлу в субстанції та ГЛЗ методом ВЕРХ.
2. Проведено порівняльний аналіз еналаприлу в субстанції та ГЛЗ згідно редакції провідних фармакопей світу.
3. Проведено порівняльну оцінку каптоприлу в АФІ та ГЛЗ на його основі згідно монографій провідних фармакопей світу.
4. Здійснено перевірку «зеленості» представлених методик аналізу провідних фармакопей світу щодо досліджуваних аналітів і ЛЗ на їх основі методами AGREE та еко-шкали.
5. Встановлено, що всі запропоновані методики аналізу лізиноприлу, еналаприлу та каптоприлу в субстанції лікарських речовин та в готових лікарських засобах відповідають принципам і нормам «зеленої» хімії.

ВИСНОВКИ

1. Проведено аналіз оригінальних наукових публікацій та інших джерел літератури, що дали можливість сформулювати мету, цілі, завдання щодо порівняльного аналізу фармакопейних монографій лізиноприлу, еналаприлу та каптоприлу в АФІ та ГЛЗ.

2. Проведено аналіз лізиноприлу в субстанції та ГЛЗ згідно редакції монографій ДФУ, Американської, Британської, Європейської фармакопей.

3. Проведено порівняльний аналіз фармакопейних вимог щодо еналаприлу в субстанції та ЛЗ на його основі.

4. Проведено порівняльну оцінку каптоприлу в АФІ та ГЛЗ на основі монографій провідних фармакопей світу.

5. Здійснено перевірку «зеленості» представлених методик кількісного визначення досліджуваних АФІ та ГЛЗ на їх основі згідно провідних фармакопей світу.

6. Встановлено за результатами обрахунку екологічності та безпеки, що всі запропоновані методики аналізу лізиноприлу, еналаприлу, каптоприлу та ГЛЗ на їх основі, відповідають принципам і нормам «зеленої» хімії.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Березін О.Є. Фіксовані комбінації в лікуванні пацієнтів із артеріальною гіпертензією. Укр. Мед. Часопис. 2016;(4(114):51-5.
2. Дячук Д.Д., Мороз Г.З., Гідзинська І.М., Ласиця Т.С. Поширеність факторів ризику серцево-судинних захворювань в Україні: сучасний погляд на проблему. Український кардіологічний журнал. 2018;(1):91-101.
3. Nandhini S. Essential hypertension-a review article. Journal of Pharmaceutical Sciences and Research. 2014;6(9):305-307.
4. Mills KT, Stefanescu A, He J. The global epidemiology of hypertension. Nature Reviews Nephrology. 2020;16(4):223-37.
5. Pinto IC, Martins D. Prevalence and risk factors of arterial hypertension: A literature review. Journal of Cardiovascular Medicine and Therapeutics. 2017;1(2):1-7.
6. Lopatowska P, Mlodawska E, Tomaszuk-Kazberuk A, Banach M, Malyszko J. Adhering to the principles of clinical pharmacology-the correct fixed combinations of antihypertensive drugs. Expert Review of Clinical Pharmacology. 2018;11(2):165-70.
7. Jordan J, Kurschat C, Reuter H. Arterial hypertension: diagnosis and treatment. Deutsches Ärzteblatt International. 2018; 115(33-34):557-568.
8. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). European heart journal. 2018;39(33):3021-104.
9. Ю.М. Сіренко. Роль інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту в сучасному лікуванні серцево-судинних захворювань. Журнал «Рациональна фармакотерапія». 2006; 1 (1).

10. Ю.М. Панчишин, О.Я. Королюк. Практичні аспекти застосування інгібіторів АПФ у хворих із кардіоваскулярною патологією. Журнал «Рациональна фармакотерапія». 3(24) 2012; 22-29.
11. Рекомендації Української Асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. Посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії. – К.: ПП ВМБ; 2008. – 80 с. 4-е видання, виправлене і доповнене.
12. Довідник лікарських препаратів Компендіум. Компендіум.URL: <https://compendium.com.ua/uk/atc/>
13. Ouwerkerk W, Voors AA, Anker SD, Cleland JG, Dickstein K, Filippatos G, et al. Determinants and clinical outcome of uptitration of ACE-inhibitors and beta-blockers in patients with heart failure: a prospective European study. *European heart journal*. 2017;38(24):1883-90.
14. Яковлева Л.В, Скришевська А.В, Музика Н.Я. Аналіз основних соціально-економічних характеристик інгібіторів АПФ та тенденції їх споживання в Україні. *Український біофармацевтичний журнал*. 2018;(2(55)):41-8.
15. Bakhle YS. How ACE inhibitors transformed the renin-angiotensin system. *Br J Pharmacol* [Internet]. 2020;177(12):2657-65. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/bph.15045>.
16. Todd PA, Goa KL. Enalapril: A reappraisal of its pharmacology and therapeutic use in hypertension. *Drugs*. 1992;43(3):346-81. Available from: <http://dx.doi.org/10.2165/00003495-199243030-00005>.
17. Фармакологія лікарських засобів, що впливають на серцево-судинну систему: навч. посіб. / І. Ю. Висоцький, Н. В. Глущенко, Р. А. Храмова. – Суми: Сумський державний університет, 2016. - 158 с.
18. Державна фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство „Український науково-експертний фармакопейний центр якості лікарських

засобів”. – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство „Український науково-експертний фармакопейний центр якості лікарських засобів”, 2014. Т.2 – 724 с.

19. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 2-е вид. — Доповнення 2. — Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2018. — 336 с.

20. European Pharmacopoeia. 11th ed. 2022. Available from: <https://www.edqm.eu/en/european-pharmacopoeia-ph.-eur.-11th-edition>

21. V. Bhaskara Raju and A. Lakshmana Rao. Development, Estimation and Validation of Lisinopril in Bulk and its Pharmaceutical Formulation by HPLC Method. E-Journal of Chemistry 2012, 9(1), 340-344. URL: <https://doi.org/10.1155/2012/292754>.

22. Hillaert S., Grauwe K. De., Walter Van den Bossche. Simultaneous determination of hydrochlorothiazide and several inhibitors of angiotensin-converting enzyme by capillary electrophoresis. Journal of Chromatography A 924(1-2):439-49. URL: 10.1016/S0021-9673(01)00714-2.

23. Khalid M. Badr El-Din, Fatma F. Mohammed, Sayed M. Derayea. An innovative validated spectrofluorimetric method for determination of Lisinopril in presence of hydrochlorothiazide; application to content uniformity testing. Spectrochimica Acta Part A Molecular and Biomolecular Spectroscopy 2018, Pages 318-323. URL: 10.1016/j.saa.2017.07.021.

24. Chander V., Mohan M., Seth R., Singh P. Development and Validation of RP-HPLC Method for the Estimation of Lisinopril in Tablet Dosage Form. Analytical Chemistry Letters 2012, 2(5):309-313. URL: DOI:10.1080/22297928.2012.10648282.

25. Logoyda, L. S. (2020). Youden’s test for chromatographic determination of enalapril in pharmaceuticals. International Journal of Medicine and Medical Research, 5(2), 83–87. URL: <https://doi.org/10.11603/ijmmr.2413-6077.2019.2.10896>

26. Bevz, N., Myhal, A., Ivanauskas, L., Gorokhova, O., Grynenko, V., & Zhuravel, I. (2021). The use of liquid chromatography method for quantitative determination of active substances in Enalapril-H tablets . *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, (1 (29), 39–50. URL: <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2021.225569>.
27. Piponski M, Balkanov T, Logoyda L (2021) Development and validation of a fast and simple HPLC method for the simultaneous determination of bisoprolol and enalapril in dosage form. *Pharmacia* 68(1): 69-77. URL: <https://doi.org/10.3897/pharmacia.68.e50919>
28. Logoyda, L., Abdel-megied, A. M., Kondratova, Y., Trofimenko, O., Korobko, D., & Dakhym, I. (2018). Development and validation of HPLC method for the simultaneous determination of enalapril maleate in presence of their impurities: application to tablet analysis. *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 10(1), 98–102. URL: <https://doi.org/10.22159/ijap.2018v10i1.22805>
29. Державна фармакопея України: в 3 т. 2-е вид. Харків: Державне підприємство «Український науково-експертний фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2014. Т. 3. 732 с.
30. Rivai H., Bakhtra D., Purba T., Development and Validation of Analysis Methods of Captopril in Tablets with Methods of Area under Curves and Absorbance by Ultraviolet-Visible Spectrophotometry. *Int. Journal of Pharmaceutical Sciences and Medicine (IJPSM)*, Vol.3 Issue. 4, April- 2018, pg. 1-10. URL: <https://www.researchgate.net/publication/324138290>
31. Logoyda L, Piponski M, Kovalenko S, Dutchak O, Denefil O, Soroka Y, Pidruchna S, Popovych D, Susla O (2021) Method development for the quantitative determination of captopril from Caco-2 cell monolayers by using LC-MS/MS. *Pharmacia* 68(1): 61–67. URL: <https://doi.org/10.3897/pharmacia.68.52077>
32. Badriah Saad Al-Farhan, Anas Alfarsi, Laila H. Abdel-Rahman, Ahmed H. Naggar, Othman A. Farghaly. Developing Metal Complexes for Captopril

Quantification in Tablets Using Potentiometric and Conductometric Methods. *ACS Omega* 2023, 8, 2, 2773–2779. URL: <https://doi.org/10.1021/acsomega.2c07455>.

33. Z. Chik, A. M. Mustafa, Z. Mohamed and T. C. Lee. Analysis of Captopril in Human Plasma Using Gas Chromatography-Mass Spectrometry (GCMS) with Solid-Phase Extraction (SPE). *Current Analytical Chemistry* 6(4):329-333. URL: <http://dx.doi.org/10.2174/1573411011006040329>

34. Wahyuni E.T., Kunarti E.S. Green Methods of Chemical Analysis and Pollutant Removal. *Green Chemistry*. 2022. URL: <https://www.intechopen.com/chapters/81902>.

35. Ayalew M., Jeevan T. The Technology of Green Chemistry and Its Function in Redox Response and: Environmentally Friendly Technology for Sustainable Development: Assessment of Recept Findings. *Advanced in Chemical Engineering and Science*. 2022. Vol. 12(3). P. 131-144. <https://doi.org/10.4236/aces.2022.123010>.

36. Тихомірова, Ф. А. (2015). Зелена хімія: нова хімічна філософія. *Вісник Одеського національного університету. Хімія*. 20(2(54)), 93–100. URL: [https://doi.org/10.18524/2304-0947.2015.2\(54\).50636](https://doi.org/10.18524/2304-0947.2015.2(54).50636)

37. Anastas P.T., Warner J.C. *Green Chemistry: Theory and Practice*. – New York: Oxford University Press, 1998. – P. 30.

38. Bourne R.A., Poliakoff M. Green chemistry: what is the way forward? // *Mendeleev communication*. – 2011. – Vol. 21, No 5. – P. 235–238.

39. Zuin Vânia G., Eilks Ingo, Elschami Myriam, Kümmerer Klaus. Education in green chemistry and in sustainable chemistry: perspectives towards sustainability. *Green Chem.*, 2021,23, 1594-1608. URL: <https://doi.org/10.1039/D0GC03313H>.

40. Basics of Green Chemistry. United States Environmental Protection Agency. URL: <https://www.epa.gov/greenchemistry/basics-green-chemistry>.

41. United States Pharmacopeia (2023). USP Monographs. Available from: https://doi.org/10.31003/USPNF_M29220_01_01

42. British Pharmacopeia. – London : HMCO, 2009. – V. 1– 4. – 10952 p.
<https://www.pharmacopoeia.com/>

43. Pena-Pereira, F.; Wojnowski, W.; & Tobiszewski, M. AGREE—Analytical GREENness metric approach and software. *Analytical chemistry*, 2020, 92(14), 10076-10082.

44. Gałuszka, A., Migaszewski, Z. M., Konieczka, P., & Namieśnik, J. (2012). Analytical Eco-Scale for assessing the greenness of analytical procedures. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 37, 61-72.

Додатки

Додаток А

Список публікацій

1. Шеремета А.В., Зарівна Н.О. Порівняльний аналіз фармакопейних монографій на субстанції та готові лікарські засоби з групи інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту // матеріали VI Міжнародної науково-практичної конференції «Сучасні досягнення фармацевтичної науки в створенні та стандартизації лікарських засобів і дієтичних добавок, що містять компоненти природного походження» (12 квітня 2024 р.). – Харків, 2024. – С. 192.

2. Шеремета А.В., Зарівна Н.О. Порівняльний аналіз фармакопейних монографій на субстанції та готові лікарські засоби з групи інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту// Scientific World Journal. – 2024. – Part 2., Issue № 24. – P. 68-75.