



УДК 615.11:615.225.2

COMPARATIVE ANALYSIS OF PHARMACOPOEIA MONOGRAPHS ON SUBSTANCES AND FINISHED DRUGS FROM THE GROUP OF β - BLOCKERS (METOPROLOL AND PROPRANOLOL)

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ФАРМАКОПЕЙНИХ МОНОГРАФІЙ НА СУБСТАНЦІЇ ТА ГОТОВІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ З ГРУПИ β -АДРЕНОБЛОКАТОРІВ (МЕТОПРОЛОЛ І ПРОПРАНОЛОЛ)

Zhuravel S.V. / Журавель С. В.*student of higher education/здобувач вищої освіти***Zarivna N.O. / Зарівна Н.О.***c.pharm.s., as.prof. / к.фарм.н., доц.*

ORCID: 0000-0002-8522-4024

*I. Horbachevsky Ternopil National Medical University,**Ternopil, Ruska, 36, 46000**Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського,**Тернопіль, Руська, 36, 46000*

Анотація. Серцево-судинні захворювання (ССЗ) є найбільш поширеною причиною смерті та інвалідності в усьому світі, серед яких артеріальна гіпертензія (АГ) займає першочергову позицію. У світових і вітчизняних рекомендаціях щодо діагностики та лікування цього захворювання дуже часто приписують бета-адrenoблокатори (БАБ), які призначають як монопрепарати, так і в комбінації з іншими лікарськими субстанціями. За останні роки клінічної практики лікарі часто призначають давно відомі лікарські засоби (ЛЗ) метопролол і пропранолол. Обидва препарати мають доказовість використання у клінічній практиці та описані у міжнародних рекомендаціях. Оскільки, провідні фармакопеї світу регламентують вимоги щодо підтвердження якості субстанцій лікарських речовин і ЛЗ, необхідним виявилось провести порівняльну оцінку фармакопейних монографій щодо представлених методик аналізу на досліджувані препарати, а також розрахувати показники екологічності та безпеки запропонованих у них аналітичних методиках. Це дасть можливість, на нашу думку, належно оцінювати якість метопрололу та пропранололу як в активних фармацевтичних інгредієнтах (АФІ), так і в готових лікарських засобах (ГЛЗ) хіміко-фармацевтичними підприємствами та дозволить розробляти нові, або модифікувати існуючі методики їх аналізу, які будуть прості, експресні, селективні, відповідатимуть принципам екологічності та безпеки та широко використовуватимуться у фармацевтичному аналізі. Такий підхід сприятиме випуску продукції відмінної якості та розширить вихід вітчизняних виробників ЛЗ на міжнародні ринки.

Ключові слова: методика, монографії, фармакопея, метопролол, пропранолол, екологічність.

Вступ.

Артеріальна гіпертензія – захворювання, яке супроводжується високою смертністю серед осіб працездатного віку. Найчастіше вона зустрічається в осіб 65 років і старше, проте з віком поширеність даної патології зростає. Її лікування направлене на зниження артеріального тиску, на захист відповідних органів, а



також на усунення факторів ризику тощо. Терапія цього захворювання проводиться медикаментозними засобами з різних фармакологічних груп. У світових і вітчизняних рекомендаціях щодо діагностики і лікування цього захворювання дуже часто приписують бета-адреноблокатори (БАБ), які призначають як монопрепарати, так і в комбінації з іншими ЛР. Також, за останні роки клінічної практики вони є лідерами в лікуванні ССЗ.

У відповідних схемах лікування даної патології досить часто зустрічається давно відомий препарат метопролол – кардіоселективний блокатор β_1 -адренорецепторів, який не має мембраностабілізуючої активності та не проявляє внутрішньої симпатоміметичної дії. Іншим препаратом із цієї фармакологічної групи, який вартий уваги є пропранолол. Він є неселективним блокатором β -адренорецепторів, блокує β_1 та β_2 -адренорецептори, проявляє мембраностабілізуючу дію, знижує частоту серцевих скорочень (ЧСС) і потребу міокарда в кисні. Обидва препарати мають доказовість використання у клінічній практиці та описані у міжнародних рекомендаціях, тому ми обрали їх для подальшого вивчення, а саме: порівняльної оцінки фармакопейних монографій щодо проведення їх кількісного визначення згідно провідних Фармакопей світу. Детальний аналіз фармакопейних вимог дасть можливість належно контролювати якість досліджуваних АФІ та препаратів на їх основі.

Джерело: [1-5].

Основний текст.

Для виконання дослідження були використані монографії провідних Фармакопей світу, а саме: Державна Фармакопея України (ДФУ) [6], Американська (USP) [7], Європейська (ЄФ) [8]. Всі вони відрізняється структурою, національною специфікою, різноманітністю субстанцій лікарських речовин та ЛЗ, які в них представлені.

Аналізуючи фармацевтичний ринок метопрололу, слід відмітити, що даний АФІ представлений солями: тартрату, сукцинату та фумарату. Більшість ГЛЗ на основі метопрололу в своєму складі містять метопрололу тартрат. Нижче представлена його структурна формула.

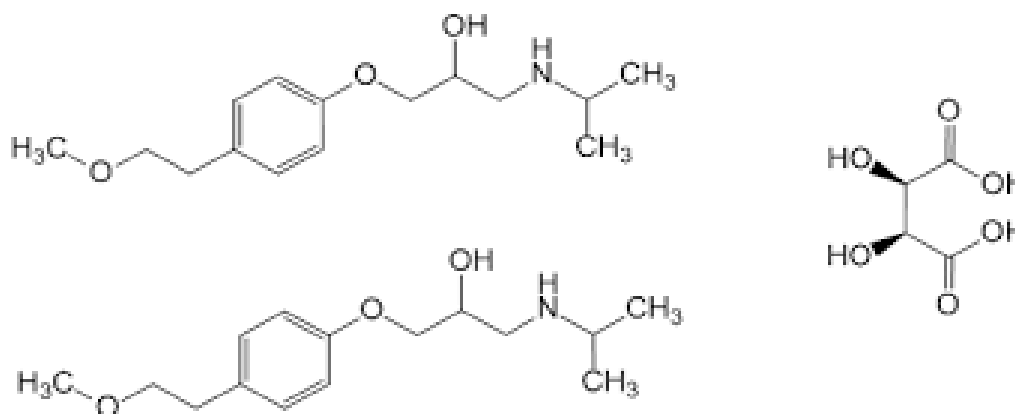


Рисунок 1 – Структурна формула метопрололу тартрату

Метопролол не описаний в національній Фармакопеї. Також, немає монографій в ДФУ і на готові лікарські засоби на його основі. Натомість є описаний в ЄФ [8], де представлено монографії на субстанцію метопрололу тартрату та метопрололу сукцинату. Згідно її редакції, кількісне визначення метопрололу тартрату та метопрололу сукцинату здійснюють методом ацидиметрії в неводному середовищі, фіксують точку еквівалентності потенціометрично. Даний метод аналізу значно розширює межі аналітичних визначень у порівнянні з водними розчинниками, що є перевагою над іншими.

Метопрололу тартрат (МетТ), сукцинат (МетС), фумарат (МетФ) та ГЛЗ на його основі (таблетки метопрололу тартрату та таблетки метопрололу тартрату з гідрохлортіазидом) описані у Фармакопеї США [7]. Умови проведення їх кількісного визначення представлено в таблиці 1 і 2.

Виходячи із результатів, які наведені у таблиці 1 варто відмітити, що запропоновані хроматографічні умови, такі як: колонка, температура та довжини хвилі детектування для всіх аналізованих субстанцій метопрололу були однакові, відрізнялися лише швидкістю потоку рухомої фази. Нижче представлені умови хроматографування для його кількісного аналізу в готових лікарських засобах.

Аналізуючи хроматографічні умови щодо аналізу лікарських форм на його основі, Фармакопея USP пропонує застосування градієнтного елюювання, тобто можна змінювати відповідно до заданої програми як склад рухомої фази, так і



співвідношення розчинників, а також полярність, що сприятиме кращому розділенню.

Таблиця 1 Умови проведення кількісного визначення метопрололу в АФІ згідно Американської фармакопеї

Умови хроматографування	Матриця		
	МетТ	МетС	МетФ
Метод	ВЕРХ/УФ		
Довжина хвилі детектування, нм	223 нм	223 нм	223 нм
Рухома фаза	буферний розчин: 1.3 г/л розчин натрію додецилсульфату в 0.1 % кислоті фосфорній), ацетонітрил (600:400)	1.3 г/л розчин натрію додецилсульфату доведеного до 1 л за допомогою 0.1 % водного розчину кислоти фосфорної, ацетонітрилу (60:40)	1.3 г/л розчин натрію додецилсульфату в 0.1 % кислоті фосфорній, ацетонітрилу (60:40)
Хроматографічна колонка	4.6 мм х 15 см (5 мкм) клас L7	4.6 мм х 12.5 см (4 мкм) клас L7	4.6 мм х 15 см (5 мкм) клас L7
Швидкість потоку рухомої фази, мл/хв	1.0	0.9	1.0
Температура колонки, °С	30	30	30

Пропранололу гідрохлорид (PrHCL) у хімічному відношенні – це 1-[(1-метилетил) аміно]- 3 - (1-нафталенілокси) – 2 - пропанол або 1- (ізопропіламіно) – 3 - (1-нафтилокси) – 2 - пропанол (рис. 2).

Національна Фармакопея включає монографію на АФІ пропранололу гідрохлориду [6]. Для визначення його кількісного вмісту використовують титрування лугом із потенціометричним закінченням. Крім цього, ДФУ містить монографію і на ГЛЗ – таблетки пропранололу гідрохлориду [6], його кількісне визначення проводять методом УФ-спектроскопії, методом стандарту. Оптичну



густину випробовуваного розчину та розчину порівняння вимірюють при довжині хвилі 290 нм відносно компенсаційного (метанол *P*).

Таблиця 2 - Умови проведення кількісного визначення метопрололу в ГЛЗ згідно Американської фармакопеї

Умови хроматографування	Матриця	
	Таблетки МетТ	Таблетки МетТ з гідрохлортіазидом
Метод	ВЕРХ/УФ	
Довжина хвилі детектування, нм	254 нм	223 нм
Рухома фаза	961 мг натрію 1-пентансульфонату і 82 мг безводного ацетату натрію в суміші 550 мл метанолу, 470 мл води, 0.57 мл кислоти оцтової льодяної	Гradientне елюювання – А: 4.1 г/л розчину одноосновного натрію фосфату у воді (доведеного до рН 3.0 кислотою фосфорною). В: ацетонітрил. Елюювання розпочалось з співвідношення елюенту А 85 % - 15 % елюенту В та зберігалось протягом 4 хв; до 10 хв співвідношення змінилось на 10:90, після чого знову повернулось до початкового 85:15 та залишалось без змін до завершення аналізу
Хроматографічна колонка	3.9 мм x 30 см (10 мкм) клас L1	4.6 мм x 10 см (3.5 мкм) клас L1
Швидкість потоку рухомої фази, мл/хв	1.0	1.0
Температура колонки, °С	30	не зазначено

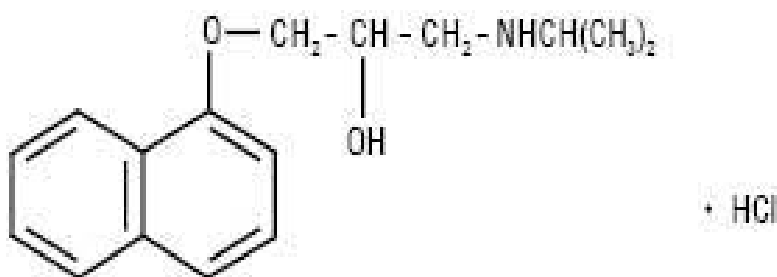


Рисунок 2 – Структурна формула пропранололу гідрохлориду



Аналізуючи інші провідні Фармакопеї світу, пропранололу гідрохлорид представлений, також, у ЄФ [8]. Вона його рекомендує кількісно визначати методом алкаліметрії з потенціометричним фіксуванням точки еквівалентності.

Опрацювавши запропонований метод аналізу, можна сказати, що він є більш універсальним та практичним, адже дозволяє аналізувати значне коло об'єктів, а також потребує меншої затрати часу для його виконання. До основних недоліків можна віднести низьку чутливість і в деяких випадках – неселективність.

Фармакопея USP містить монографію на досліджуваний АФІ, а також на його лікарські форми: таблетки, капсули, ін'єкційний розчин. Також, представлена монографія пропранололу гідрохлориду в комбінації із гідрохлортіазидом [7]. Умови проведення його кількісного визначення як в АФІ, так і ГЛЗ наведені у наступних таблицях (3 і 4).

Аналізуючи дані, представлені у попередніх таблицях: прНСЛ, таблетки, а також ін'єкційний його розчин аналізували однаковим методом (ВЕРХ), використовуючи однакові рухомі фази, колонки, швидкість потоку рухомої фази та й інші умови хроматографування були ідентичні. Щодо інших ЛФ на основі пропранололу НСЛ, власне капсул і комбінованих таблеток із гідрохлортіазидом, то хроматографічні умови відрізнялися. Це стосувалось складу рухомої фази, хроматографічних колонок, швидкості потоку рухомої фази та довжини хвилі детектування. Це вказує на те, що комбіновані ЛЗ містять кілька діючих речовин, які мають різну структуру та фізико-хімічні властивості та вимагають спеціальних підібраних умов для проведення хроматографії, як методу для ефективного розділення компонентів тощо.

Отже, представлені результати аналізу щодо досліджуваних АФІ, вказують на коректність підібраних методів аналізу, адже всі запропоновані аналітичні методики, що описані в провідних Фармакопеях світу є точними, відтворюваними, а також широко використовуваними у практичній Фармації.

Наступним етапом експерименту є дослідження оцінки впливу на навколишнє середовище запропонованих методик кількісного визначення



досліджуваних АФІ та ГЛЗ на його основі, описаних в провідних Фармакопеях світу. Для цього використовували метод AGREE [9-11].

Таблиця 3 - Умови проведення кількісного визначення пропранололу HCL в АФІ та таблетках на його основі згідно Фармакопеї USP

Умови хроматографії	Матриця		
	Субстанція ПрНCL	Таблетки ПрНCL	Таблетки ПрНCL + гідрохлортіазид
Метод	ВЕРХ/УФ		
Довжина хвилі детектування, нм	292 нм	292 нм	270 нм
Рухома фаза	Суміш: 1.6 г натрію додецилсульфату та 0.31 г тетрабутиламоній фосфату змішують з 1 мл сірчаної кислоти, 450 мл води та 550 мл ацетонітрилу. Доводять 2Н розчином гідроксиду натрію до рН 3.3.	1.6 г натрію додецилсульфату і 0.31 г тетрабутиламоній фосфату в суміші з 1 мл сульфатної кислоти, 450 мл води і 550 мл ацетонітрилу. Доводять 2Н розчином гідроксиду натрію до рН 3.3.	Метанол і буфер (15:85). Буфер: 6.8 г одноосновного фосфату калію розчиняють в 1000 мл води. Додають 3.4 мл фосфорної кислоти та об'єм розчину А еквівалентно 2.6 г тетрабутиламонію гідроксиду та розводять водою до 2000 мл. Розчин тетрабутиламонію гідроксиду 40 % у воді.
Хроматографічна колонка	4.6 мм х 25 см (5 мкм) L1	4.6 мм х 25 см (5 мкм) L1	4.0 мм х 15 см (5 мкм) L1
Швидкість потоку рухомої фази, мл/хв	1.8	1.8	1.5
Температура колонки, °C	Не вказана	Не вказана	Не вказана



Таблиця 4 - Умови проведення кількісного визначення пропранололу HCL в інших ЛФ згідно Фармакопеї USP

Умови хроматографування	Матриця	
	Капсули ПрНCL	Ін'єкційний розчин ПрНCL
Метод	ВЕРХ/УФ	
Довжина хвилі детектування, нм	220 нм	292 нм
Рухома фаза	Ацетонітрил і буфер (7:13) Буфер: 6.8 мг/мл одноосновний калію фосфат	1.6 г натрій додецилсульфату і 0.3 г тетрабутиламоній фосфату розчиняють у суміші, що складається з 1 мл сірчаної кислоти, 450 мл води і 550 мл ацетонітрилу. Доводять 2Н розчином гідроксиду натрію до рН 3.3
Хроматографічна колонка	4.0 мм x 15 см (5 мкм) L1	4.6 мм x 25 см (5 мкм) L1
Швидкість потоку рухомої фази, мл/хв	2.0	1.8
Температура колонки, °C	Не вказано	Не вказано

Як відомо, метод AGREE базується на 12 принципах, а саме: вивчається природа та кількість досліджуваного зразка, відходи, що утворилися під час проведення аналітичної методики, споживання енергії, кількість проведення етапів даного аналізу, мініатюризацію, автоматизацію, пропускну здатність тощо. Кожен вплив фактору подається у вигляді діапазону балів у межах від 0 до 1 із ступенем вкладу кожної операції, що показані шириною кожного сегмента, а загальний бал складається із суми оцінки всіх принципів, які зазначені вище [11]. Отриманим результатом є певна піктограма, в якій колір відображається в діапазоні кольорів від зеленого до червоного, останній вказує на неекологічність методики. Максимальне значення за методом AGREE повинно бути 1.0 [10]. Одержані піктограми щодо представлених методик кількісного визначення наведено в таблицях 5-7.



Таблиця 5 - Розрахунок «зеленості» методики кількісного визначення метопрололу в АФІ згідно Фармакопеї USP методом AGREE

Метод визначення екологічності аналітичної методики	USP Фармакопея		
	МетТ	МетС	МетФ
Метод AGREE			

Таблиця 6 - Розрахунок «зеленості» методики кількісного визначення метопрололу в ГЛЗ згідно Фармакопеї USP методом AGREE

Метод визначення екологічності аналітичної методики	USP Фармакопея	
	Таблетки МетТ	Таблетки МетТ з гідрохлортіазидом
Метод AGREE		

Проаналізувавши отримані піктограми «зеленості» (табл. 5, 6), у всіх запропонованих методиках аналізу згідно редакції Американської Фармакопеї, отримано бали нижче 1.0, операція 7, яка відповідає, згідно принципів «зеленої» хімії, за відходи – відмічена жовтим кольором та 9 – енергія, показана відтінками від жовтого до оранжевого, що пояснюється і вибором розчинника, і застосуванням відповідного приладу (хроматограф), 11 операція вирізняється червоним кольором, яка показує шкідливість використаних розчинників і їх кількості. Однак всі інші принципи знаходяться в допустимих межах, не перешкоджають «зеленості», а отже всі вище запропоновані методики кількісного визначення метопрололу в АФІ та ГЛЗ свідчать про задовільний «зелений» аналіз і відповідно загальна оцінка екологічності та безпеки –



позитивна, проте слід зазначити, що актуальним для проведення фармацевтичного аналізу на сьогодні є розробка методик аналізу з балом вище 0.75 (згідно методу AGREE) [9-11], що буде вказувати на відмінний «зелений» аналіз.

Наступним етапом експерименту є розрахунок «зеленості» методик кількісного визначення пропранололу гідрохлориду згідно редакції Американської Фармакопеї. У таблицях 7, 8 представлено отримані піктограми «зеленості».

Таблиця 7 - Піктограми «зеленості» для представлених методик кількісного визначення пропранололу гідрохлориду в АФІ та ГЛЗ згідно Американської Фармакопеї методом AGREE

Метод визначення екологічності аналітичної методики	USP Фармакопея		
	Субстанція Пропранололу HCL	Таблетки Пропранололу HCL	Таблетки Пропранололу HCL + гідрохлортіазид
Метод AGREE			

Таблиця 8 - Піктограми «зеленості» для запропонованих методик кількісного визначення пропранололу гідрохлориду в інших ЛФ згідно Американської Фармакопеї методом AGREE

Метод визначення екологічності аналітичної методики	USP Фармакопея	
	Капсули ПрHCL	Ін'єкційний розчин ПрHCL
Метод AGREE		



Проаналізувавши одержані піктограми «зеленості» (табл. 7 та 8), отримано бали від 0.65 до 0.68, що є менше максимального (1.0), тому запропоновані методики кількісного визначення пропранололу гідрохлориду в АФІ та ГЛЗ згідно редакції USP Фармакопеї є «зеленими». Варто зауважити на стадії ІІ, яка показує наявність токсичних реагентів і їх кількість. Як видно з отриманої піктограми на представлену методику кількісного визначення на ГЛЗ, а саме комбіновані таблетки ПрНСЛ з гідрохлортіазидом, вона виділена червоним кольором. Це пояснюється використанням в рухомій фазі таких токсичних речовин як: тетрабутиламонію і метанолу в значних кількостях, а також у випадку аналізу капсул (табл.8) ця стадія забарвлена в оранжевий колір, адже в складі цієї рухомої фази використано ацетонітрил, проте його кількість є незначною. Всі інші стадії мають відтінки кольорів від зеленого до жовтого, тобто не значно впливають на «зеленість» описаних методик кількісного визначення за даною Фармакопеєю.

Отже, запропоновані методики кількісного визначення у провідних фармакопеях світу досліджуваних АФІ та ГЛЗ на їх основі, свідчать про відмінний «зелений» аналіз, здійснений згідно принципів і норм екологічності та безпеки.

Висновки.

Проведено аналіз фармакопейних монографій провідних Фармакопей світу метопрололу в АФІ та ГЛЗ методом ВЕРХ-УФ, проведено порівняльну оцінку фармакопейних вимог щодо пропранололу в субстанції та медикаментах на його основі. Здійснено перевірку «зеленості» представлених методик аналізу досліджуваних АФІ в провідних Фармакопеях, встановлено, що всі запропоновані методики кількісного визначення досліджуваних АФІ та ГЛЗ на їх основі згідно методу AGREE є екологічними та безпечними, тобто відповідають принципам і нормам «зеленої» хімії.

Література:

1. Коваленко В. М, Дорогой А. П. Серцево-судинні хвороби: медично-



соціальне значення та стратегія розвитку кардіології в Україні. Український кардіологічний журнал. 2016;(3):5-14.

2. Іпатов А. В, Лисунець О. М, Ханюкова І. Я, Ткаченко Ю. В, Овдій М. О, Зубко І. М, Бірець Н., Волкова Л. В. Первинна інвалідність внаслідок провідних хвороб системи кровообігу в Україні (2015-2016 рр.). Буковинський медичний вісник. 2017;21(2 (1)):197-202.

3. Коваль С. М. Сучасна стратегія лікування артеріальної гіпертензії та профілактики її ускладнень у світлі нових європейських рекомендацій 2018 року/ С. М. Коваль, І. О. Снігурська// Раціональна фармакотерапія. – 2019. – №1, 2 (50-51). – С. 11-18.

4. 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.

5. Nandhini S. Essential hypertension-a review article. Journal of Pharmaceutical Sciences and Research. 2014;6(9):305-7.

6. 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.

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

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

9. 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)

10. Wahyuni E.T., Kunarti E.S. Green Methods of Chemical Analysis and Pollutant Removal. Green Chemistry. 2022.

11. Pena-Pereira, F.; Wojnowski, W.; & Tobiszewski, M. AGREE-



Analytical GREENness metric approach and software. Analytical chemistry, 2020, 92(14), 10076-10082.

References.

- Kovalenko V. M., Dorogoi A. P. (2016). Cardiovascular diseases: medical and social significance and strategy for the development of cardiology in Ukraine. *Ukrainian Journal of Cardiology*, (3), 5-14 [in Ukrainian].
2. Ipatov A. V., Lysunets O. M., Khanyukova I. I., Tkachenko Yu. V., Ovdiiy M. Oh, Zubko I. M., Birets N., Volkova L. I. (2017) Primary disability due to leading diseases of the circulatory system in Ukraine (2015-2016). *Bukovyna Medical Herald.*, 21(2 (1)), 197-202 [in Ukrainian].
3. Koval, S., Snihurska I. (2019). A modern strategy for the treatment of arterial hypertension and the prevention of its complications in the light of the new European recommendations of 2018. *Rational pharmacotherapy*, 1-2 (50-51), 11-18 [in Ukrainian].
4. Recommendations of the Ukrainian Association of Cardiology on the prevention and treatment of arterial hypertension (2008). Manual to the National Program for the Prevention and Treatment of Arterial Hypertension. – K.: PP VMB; 4th edition, corrected and supplemented. – 80 p [in Ukrainian]. Nandhini S. (2014) Essential hypertension-a review article. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 6(9):305-7.
5. Nandhini S. Essential hypertension-a review article (2014). *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research.*, 6(9), 305-7.
6. Derzhavna Farmakopeia Ukrainy: v 3 t. (2015) State Pharmacopoeia of Ukraine:in 3 vol.]. State Enterprise "Ukrainian Scientific Pharmacopoeia Center for the Quality Medicines " [in Ukrainian].
7. United States Pharmacopeia. (2023). USP Monographs. Available from: https://doi.org/10.31003/USPNF_M29220_01_01
8. European Pharmacopoeia. (2022). European Pharmacopoeia (11st edn.). Retrieved from: <https://www.edqm.eu/en/european-pharmacopoeia-ph.-eur.-11th-edition>
9. Tikhomirova, F. A. (2015). Green chemistry: a new chemical philosophy. *Bulletin of Odessa National University. Chemistry*. 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)
10. Wahyuni E.T., Kunarti E.S. (2022) Green Methods of Chemical Analysis and Pollutant Removal. *Green Chemistry.*
11. Pena-Pereira, F.; Wojnowski, W.; & Tobiszewski, M. (2020) AGREE-Analytical GREENness metric approach and software. *Analytical chemistry*, 92(14), 10076-10082.7.

Abstract. Cardiovascular diseases (CVD) are the most common cause of death and disability worldwide, among which arterial hypertension (AH) occupies a primary position. In global and domestic recommendations for the diagnosis and treatment of this disease, beta-adrenergic blockers (BABs) are often prescribed, which are prescribed both as monopreparations and in combination with other medicinal substances. In recent years of clinical practice, doctors have often prescribed the long-known drugs (drugs) metoprolol and propranolol. Both drugs have proven use in clinical practice and are described in international recommendations. Since the leading pharmacopoeias of the world regulate the requirements for confirming the quality of the substances of medicinal substances and drugs, it was necessary to conduct a comparative evaluation of the pharmacopoeial monographs regarding the presented methods of analysis of the studied drugs, as well as to calculate the indicators of environmental friendliness and safety of the analytical methods proposed in them. In our opinion, this will make it possible to properly assess the quality of metoprolol and propranolol both in active pharmaceutical ingredients (APIs) and in finished medicinal products by chemical and pharmaceutical enterprises and will allow developing new or modifying existing methods of their analysis, which will be simple, express, selective, meet the principles of environmental friendliness and safety, and will be widely used in pharmaceutical analysis. Such an approach will contribute to



the production of excellent quality products and expand the access of domestic pharmaceutical manufacturers to international markets.

Key words: *methodology, monographs, pharmacopoeia, metoprolol, propranolol, environmental friendliness.*

Стаття відправлена: 21.02.25

© Зарівна Н.О.