



УДК 615.11:615.224.2

STUDY OF ENVIRONMENTAL FRIENDLINESS AND SAFETY OF THE PRESENTED METHODS OF QUANTIFICATION ON THE SUBSTANCE OF PROPRANOLOL AND MEDICINES BASED ON IT ACCORDING TO THE WORLD'S LEADING PHARMACOPOEIAS

ВИВЧЕННЯ ЕКОЛОГІЧНОСТІ ТА БЕЗПЕКИ ПРЕДСТАВЛЕНИХ МЕТОДИК КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ НА СУБСТАНЦІЇ ПРОПРАНОЛОЛУ ТА ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ НА ЙОГО ОСНОВІ ЗГІДНО ПРОВІДНИХ ФАРМАКОПЕЙ СВІТУ

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. На сьогодні, гіпертонія є найбільш поширеним захворюванням серед серцево-судинних патологій і є провідною причиною смерті в усьому світі. Для діагностики та її лікування приписують спеціалісти – β -адреноблокатори, які використовують як монопрепарати, так і в комбінаціях з іншими АФІ. Аналізуючи протоколи лікування артеріальної гіпертензії, лікарі досить часто призначають пропранолол, який описаний у Міжнародних рекомендаціях і є доказовим у клінічній практиці. Оскільки, провідні Фармакопеї ставлять жорсткі вимоги щодо якості АФІ і ГЛЗ, необхідним виявилось провести порівняльний аналіз фармакопейних монографій методик кількісного визначення пропранололу гідрохлориду, що було нами зроблено та представлено в попередніх роботах.

Наступним етапом експерименту є дослідження екологічності та безпеки представлених методик кількісного визначення пропранололу гідрохлориду на навколишнє середовище. Для цього ми використали відомі, на сьогодні, інструменти вивчення «зеленості»: метод «Еко-шкали» та Analytical GREENness (AGREE). Еко-шкала є комплексним підходом щодо нарахування штрафних балів за різні параметри аналітичних випробувань, що не відповідають вимогам «екологічності». За допомогою інструменту AGREE виводиться отриманий результат в процесі проведеного аналізу в певну піктограму, в яку враховуються вплив кожної аналітичної операції на результат, який одержано, відповідно показується він у певній варіації кольорів (зелений-екологічний, червоний – небезпечний). Вивчення впливу запропонованих методик кількісного визначення пропранололу провідними Фармакопеями на навколишнє середовище дозволить провести оцінку екологічності та безпеки та тим самим мінімізувати в подальших дослідженнях використання шкідливих реагентів, утворених продуктів, що в свою чергу призведе до збереження довкілля і здоров'я хіміка-аналітика.

Ключові слова: випробування, кількісне визначення, монографії, фармакопея, пропранолол, екологічність, безпека.

Вступ.

Гіпертонічна хвороба – захворювання, яке поширене серед осіб працездатного віку та часто закінчується інвалідністю. Її фармакотерапія,



насамперед направлена не лише на зниження артеріального тиску, а й на захист відповідних органів і систем, а також на усунення факторів ризику. Лікування цієї хвороби проводиться медикаментозними засобами з різних фармакологічних груп. Досить часто спеціалісти починають з призначення β -адреноблокаторів, останні приписують як монопрепарати, так і в комбінації з іншими АФІ.

Аналізуючи протоколи лікування даної патології часто зустрічається давно відомий препарат 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. Також відмічено його доказовість використання у клінічній практиці.

Детальний аналіз фармакопейних вимог на субстанцію пропранолу і ГЛЗ на його основі описані нами у попередніх роботах. Необхідним виявилось провести оцінку вивчення «зеленості» запропонованих методик кількісного визначення пропранололу провідними Фармакопеями світу, що дозволить мінімізувати в подальших дослідженнях використання шкідливих речовин, екстрагентів, продуктів утворення тощо. Це, на нашу думку, призведе до збереження довкілля і здоров'я хіміка-аналітика.

Джерело: [1-5].

Основний текст.

Фармацевтична світова практика керується на сьогодні такими Фармакопеями як: Європейська, Американська, Британська, Японська та інші. Оскільки ми громадяни України, тому для нас основним нормативним актом, що регулює виробництво, контроль якості ЛЗ та відпуск готової продукції є національна Фармакопея – Державна Фармакопея України.

Для виконання експерименту були використані наступні монографії світових Фармакопей (Державна Фармакопея України (ДФУ) [6], Європейська (ЄФ) [7], Американська (USP) [8]). Всі вони різні за національною специфікою, наповненням субстанцій лікарських речовин та ЛЗ, а також структурою.

Аналізуючи ДФУ, вона включає монографію на АФІ пропранололу



гідрохлориду та його тверду лікарську форму – таблетки [6]. Для визначення його кількісного вмісту використовують потенціометричне титрування, а для ГЛЗ – УФ-спектроскопію.

Аналізуючи інші провідні Фармакопеї світу, пропранололу гідрохлорид представлений, також, у ЄФ [7]. Вона його рекомендує кількісно визначати методом алкаліметрії з потенціометричним фіксуванням точки еквівалентності.

Фармакопея USP містить монографію на АФІ пропранолу гідрохлориду та на ГЛЗ: таблетки, капсули, ін'єкційний розчин. Також, представлена монографія пропранололу гідрохлориду в комбінації із гідрохлортіазидом [8]. Умови проведення його кількісного визначення як в АФІ, так і ГЛЗ наведені у попередніх наших роботах [9].

Наступним етапом експерименту є вивчення екологічності та безпеки представлених методик кількісного визначення пропранолу в АФІ та ГЛЗ на його основі, описаних світовими Фармакопеями. Для цього використовували широко відомі, на сьогодні, інструменти «зеленості» – метод AGREE та метод «Еко-шкали».

Як відомо, інструмент AGREE базується на 12 принципах: вивчається природа та кількість досліджуваного зразка, відходи, що утворилися під час проведення аналітичної методики, споживання енергії, кількість проведення етапів даного випробування, 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 [10-12]. 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 пропранололу гідрохлориду різними Фармакопеями світу наведено в попередніх наших дослідженнях [9].

Інструмент «Еко-шкали» є комплексним підходом щодо нарахування



штрафних балів за різні параметри аналітичних випробувань, що не відповідають вимогам «зеленості». Його ще називають аналітичним напівкількісним методом визначення екологічності та безпечності аналітичних методик кількісного визначення [10, 12]. Для проведення розрахунків «зеленості» за цим інструментом враховують, насамперед, шкідливість і кількість реагентів, які були використані за представленою методикою. Також, беруть до уваги несприятливий вплив на навколишнє середовище, професійну шкідливість і відповідні прилади, які використовували для даного дослідження та втрати, які отримували згідно проведення представленої методики.

Результатом по методу «Еко-шкали» є отримана відповідна кількість штрафних-пенальті балів, які сумуються і віднімаються від числа максимального 100. Отримані штрафні бали 75 та більше відповідають за відмінний «зелений» аналіз, а відповідно бали, які були нижче числа 50 вказують на негативність представленого аналізу [11-13]. Нижче представлено результати розрахунку «зеленості» методик кількісного визначення пропранололу гідрохлориду методом «Еко-шкали» описаних в провідних Фармакопеях світу.

Таблиця 1 – Розрахунок «зеленості» методики спектрофотометричного визначення пропранололу гідрохлориду в таблетках згідно ДФУ методом «Еко-шкали»

Матриця	ДФУ		
	Аналітична методика	Реагент/параметр	Пенальті бали
Таблетки Пропранололу гідрохлориду	УФ- спектрофотометрія Метанол Р	Метанол	6
		Професійні шкідливості	3
		Обладнання	0
		Втрати	5
		Кількість пенальті балів	14
		Кількість балів	86

В результаті проведеного розрахунку згідно інструменту «Еко-шкали» для таблеток пропранололу гідрохлориду отримано пенальті балів 86, що є не менше



критичного (75 балів), тобто свідчить про «зеленість» представленої спектрофотометричної методики кількісного визначення згідно вимог національної Фармакопеї (табл. 1).

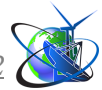
Таблиця 2 – Розрахунок «зеленості» для методик кількісного визначення пропранололу гідрохлориду в АФІ та ГЛЗ згідно Американської Фармакопеї методом «Еко-шкали»

Матриця	USP Фармакопея		
	Аналітична методика	Реагент/параметр	Пенальті бали
Субстанція Пропранололу гідрохлориду	ВЕРХ-УФ 1.6 г натрію додецилсульфату, 0.31 г тетрабутиламоній фосфату змішують з 1 мл сірчаної кислоти 450 мл води, ацетонітрилу 550 мл. Доводять 2Н розчином гідроксиду натрію до рН 3.3	Натрію додецилсульфат	6
		Тetraбутиламонію фосфат	0
		Сірчана кислота	2
		Вода	0
		Ацетонітрил	4
		Професійні шкідливості	3
		Обладнання	0
		Втрати	5
		Кількість пенальті балів	20
		Кількість балів	80
Таблетки Пропранололу гідрохлориду	ВЕРХ-УФ 1.6 г натрію додецилсульфат 0.31 г тетрабутиламонію фосфат в суміші з 1 мл сірчаної кислоти, 450 мл води і 550 мл ацетонітрилу. Доводять 2Н розчином гідроксиду натрію до рН 3.3	Натрію додецилсульфат	6
		Тetraбутиламонію фосфат	0
		Сірчана кислота	2
		Вода	0
		Ацетонітрил	4
		Професійні шкідливості	3
		Обладнання	0
		Втрати	5
		Кількість пенальті балів	20
		Кількість балів	80
Таблетки Пропранололу гідрохлориду + гідрохлортіазид	ВЕРХ-УФ Метанол і буфер (15:85). Буфер: 6.8 г одноосновного фосфату калію	Метанол	6
		Одноосновний фосфат калію	4
		Вода	0
		Фосфорна кислота	4



	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.	Тетрабутиламонію гідроксид Професійні шкідливості Обладнання Втрати Кількість пенальті балів Кількість балів	0 3 0 5 22 78
Капсули Пропранололу гідрохлориду	Ацетонітрил і буфер (7:13) Буфер: 6.8 мг/мл Одноосновний калію фосфат	Ацетонітрил Одноосновний калію фосфат Професійні шкідливості Обладнання Втрати Кількість пенальті балів Кількість балів	4 0 3 0 5 12 88
Ін'єкційний розчин Пропранололу гідрохлориду	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	Натрію додецилсульфат Тетрабутиламонію фосфат Сірчана кислота Вода Ацетонітрил Професійні шкідливості Обладнання Втрати Кількість пенальті балів Кількість балів	6 0 2 0 4 3 0 5 20 80

Проаналізувавши результати, отримані по методу «Еко-шкали» щодо запропонованих методик, описаних у Американській Фармакопеї на АФІ пропранололу гідрохлориду отримано загальний бал 80, у лікарських формах на його основі, а саме в таблетках отримано аналогічні бали, що й у досліджуваному АФІ. Це пояснюється застосуванням однакових реактивів і їх кількості у



рухомих фазах. У комбінованих таблетках і розчині для ін'єкцій загальний бал становив 78, для капсул – 88, що пояснюється використанням різних рухомих фаз для проведення ВЕРХ. Проте варто зауважити, що всі отримані загальні бали за методиками, представленим в USP Фармакопеї дорівнюють 75 і вище, а значить відповідають нормам і принципам екологічності та безпеки.

Отже, запропоновані методики кількісного визначення у провідних Фармакопях 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 пропранололу гідрохлориду в АФІ та ГЛЗ методом ВЕРХ-УФ, здійснено перевірку «зеленості» представлених методик його кількісного визначення в світових Фармакопях.

Встановлено, що всі запропоновані методики аналізу досліджуваних АФІ та ГЛЗ на їх основі згідно інструменту «Еко-шкали» отримали бали 75 і вище – є екологічними та безпечними, тобто відповідають принципам і нормам «зеленої» хімії.

Література:

1. Wright JM, Musini VM, Gill R. First-line drugs for hypertension. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2018;4(4):CD001841. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001841.pub3>.

2. 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.

3. 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.



4. 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.

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

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

9. Журавель С. В., Зарівна Н. О. Порівняльний аналіз фармакопейних монографій на субстанції та готові лікарські засоби з групи β -адреноблокаторів (Метопролол і пропранолол) /С. В. Журавель, Н. О. Зарівна // Modern engineering and innovative technologies, Germany. - 2025.- Part 2, Issue № 37.- P. 180-193.

10. 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)

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

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

13. 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>.



References.

1. Wright JM, Musini VM, Gill R. First-line drugs for hypertension. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2018;4(4):CD001841. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001841.pub3>
2. 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].
3. 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].
4. 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].
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. European Pharmacopoeia. (2022). European Pharmacopoeia (11st edn.). Retrieved from: <https://www.edqm.eu/en/european-pharmacopoeia-ph.-eur.-11th-edition>
8. United States Pharmacopoeia. (2023). USP Monographs. Available from: https://doi.org/10.31003/USPNF_M29220_01_01
9. Zhuravel S. V., Zarivna N. O. Porivnialnyi analiz farmakopeinykh monohrafiï na substantsii ta hotovi likarski zasoby z hrupy β -adrenoblokatoriv (Metoprolol i propranolol) /S. V. Zhuravel, N. O. Zarivna // Modern engineering and innovative technologies, Germany. - 2025.- Part 2, Issue № 37.- P. 180-193.
10. 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)
11. Wahyuni E.T., Kunarti E.S. (2022) Green Methods of Chemical Analysis and Pollutant Removal. *Green Chemistry.*
12. Pena-Pereira, F.; Wojnowski, W.; & Tobiszewski, M. (2020) AGREE-Analytical GREENness metric approach and software. *Analytical chemistry*, 92(14), 10076-10082.7.
13. Zuin Vânia G., Eilks Ingo, Elshami 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>.

Abstract. Today, hypertension is the most common of heart diseases and the leading cause of death worldwide. For testing and maintenance, they are provided with experts - β -blockers, who use both monoprecations and combinations with other APIs. When evaluating protocols for the treatment of arterial hypertension, doctors prescribe propranolol, which is defined in the International Guidelines and based on clinical evidence. Since the leading Pharmacopoeias set strict requirements for the quality of APIs and PHPs, it turned out to be necessary to conduct a comparative analysis of pharmacopoeia monographs of methods for quantifying propranolol hydrochloride, which we have done and presented in previous works.

The next stage of the experiment is to study the environmental friendliness and safety of the presented methods for quantifying propranolol hydroluride on the environment. To do this, we used the currently known tools for studying "greenness": the "Eco-scale" method and Analytical GREENness (AGREE). The eco-scale is an integrated approach to awarding penalty points for various parameters of analytical tests that do not meet the requirements of "environmental friendliness". With the help of the AGREE tool, the result obtained in the process of analysis is displayed in a certain pictogram, which takes into account the impact of each analytical operation



on the result obtained, respectively, it is shown in a certain color variation (green - environmental, red – dangerous). The study of the impact of the proposed methods of quantification of propranolol by leading Pharmacopoeias on the environment will allow to assess environmental friendliness and safety and thereby minimize the use of harmful reagents and formed products in further studies, which in turn will lead to the preservation of the environment and the health of the analytical chemist.

Key words: tests, quantification, monographs, pharmacopoeia, propranolol, environmental friendliness, safety.

Стаття відправлена: 11.08.25

© Зарівна Н.О.