



УДК 615.11:615.4:615.355:577.152

COMPARATIVE ANALYSIS OF PHARMACOPOEIAL MONOGRAPHS ON  
SUBSTANCES AND FINISHED MEDICINAL PRODUCTS FROM THE  
GROUP OF ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME INHIBITORS  
ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ФАРМАКОПЕЙНИХ МОНОГРАФІЙ НА СУБСТАНЦІЇ  
ТА ГОТОВІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ З ГРУПИ ІНГІБІТОРІВ  
АНГІОТЕНЗИНПЕРЕТВОРЮЮЧОГО ФЕРМЕНТУ

Sheremeta A.V./ Шеремета А. В.

*student of higher education/здобувач вищої освіти*

Zarivna N.O. / Зарівна Н.О.

*s.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.** Впродовж останнього десятиліття, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ) стали пріоритетними у лікуванні артеріальної гіпертензії (АГ). У відповідних схемах її лікування, лікарі часто призначають еналаприл, каптоприл і лізиноприл, які визнані ефективними за результатами досліджень і включені до схем лікування згідно з рекомендацій Української асоціації кардіологів. Часте використання вище зазначених препаратів супроводжується необхідністю розробки простих, експресних методик аналізу, що будуть використані хіміко-фармацевтичними підприємствами для підтвердження їх якості. Оскільки, монографії провідних фармакопей світу регламентують необхідні вимоги щодо показників якості лікарських засобів (ЛЗ) і визначають методики випробувань, що використовуються для підтвердження їх якості, тому метою нашої роботи є порівняльний аналіз фармакопейних монографій на субстанції: лізиноприл, каптоприл, еналаприл і готові лікарські засоби (ГЛЗ) на їх основі та розрахунок екологічності та безпеки представлених у них аналітичних методик. Це дасть можливість належно оцінити якість досліджуваних активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) та ГЛЗ і дозволить розробляти нові, або модифікувати існуючі методики їх аналізу, що відповідатимуть принципам «зеленої» хімії. Такий підхід сприятиме, не лише випуску якісної продукції, а й розширить вихід вітчизняних виробників ЛЗ на міжнародні ринки.

**Ключові слова:** фармакопея, монографії, лізиноприл, еналаприл, каптоприл, методика, екологічність.

### Вступ.

Артеріальна гіпертензія (АГ) – одна з найпоширеніших захворювань людства на сьогодні та є ключовим фактором ризику в організмі людини в цілому. Також, є серйозним прогностичним фактором ризику розвитку таких ускладнень: інфаркту міокарда, хронічної серцевої недостатності, миготливої аритмії, захворювань периферичних судин тощо. Впродовж останнього десятиліття інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ) стали золотим стандартом для лікування хворих із синдромом серцевої недостатності. У відповідні 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. Джерело: [1-4].

### Основний текст.

Для виконання дослідження були використані монографії провідних фармакопей світу, а саме: Державна фармакопея України (ДФУ) [5], Американська (USP) [6], Європейська (ЄФ) [7], та Британська фармакопеї (ВР) [8]. Кожна з них відрізняється своєю структурою, національною специфікою, проте всі вони є конституцією лікарських засобів.

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

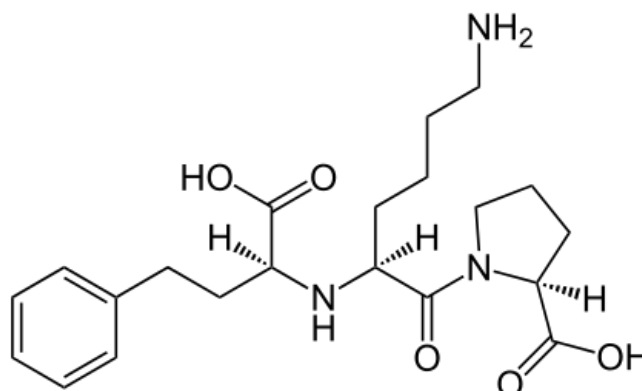


Рисунок 1 – Хімічна структура лізиноприлу

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

Також, у Американській фармакопеї [6], наявні монографії на таблетки, субстанцію лізиноприлу дигідрату та комбіновані таблетки лізиноприлу з гідрохлортіазидом. У всіх досліджуваних об'єктах запропоновано метод ВЕРХ-УФ, який є точний, відтворюваний і широко використовується в аналізі ЛЗ. Відповідні умови хроматографування представлені в таблиці 1.

Вітчизняна фармакопея [5], не містить монографії на субстанцію лізиноприлу, проте вона представлена ГЛЗ – на таблетки лізиноприлу, які аналізують аналогічно методом ВЕРХ-УФ. У ЄФ [7], також описано субстанцію лізиноприлу дигідрату, яка представлена у відповідній монографії. Для кількісного визначення лізиноприлу в субстанції ЄФ пропонує метод алкаліметрії з потенціометричним фіксуванням кінцевої точки титрування. Точну наважку АФІ (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  $C_{21}H_{31}N_3O_5$ . Даний метод аналізу є більш універсальним та практичним, адже дозволяє аналізувати значно більше коло об'єктів, а також

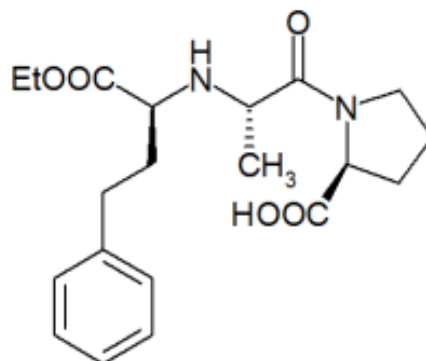


потребує менше часу для виконання. До недоліків можна віднести низьку чутливість і невисоку селективність.

**Таблиця 1 - Умови проведення кількісного визначення лізиноприлу в АФІ та ГЛЗ згідно Американської фармакопеї**

<i>Умови хроматографування</i>	<i>Таблетки лізиноприлу</i>	<i>Субстанція лізиноприлу</i>	<i>Таблетки лізиноприлу та гідрохлортіазиду</i>
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

Еналаприл представлений у редакції Американської фармакопеї [6]. Хімічна назва еналаприлу: (2S)-1-[(2S)-2-[[[(1S)-1-етокси-1-оксо-4-фенілбутан-2-іл]аміно]пропанол]піролідин-2-карбонова кислота (рис.2).



**Рисунок 2 – Структурна формула еналаприлу**

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



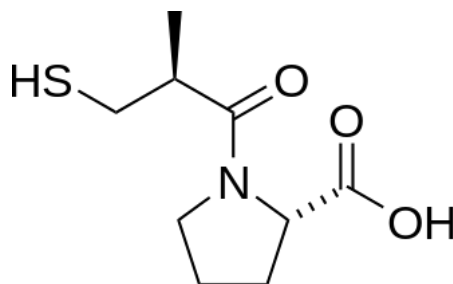
Також, вона містить монографії на ГЛЗ [6] (таблетки еналаприлу малеату, таблетки еналаприлу малеату в комбінації з гідрохлортіазидом). Згідно її вимог, досліджувані об'єкти аналізували при однакових довжинах хвилі, дуже схожими були і хроматографічні колонки, різниця була лише у підібраній температурі колонок. Відповідні умови хроматографування наведені в таблиці 2.

**Таблиця 2 - Умови проведення кількісного визначення еналаприлу в АФІ та ГЛЗ згідно Американської фармакопеї**

<i>Умови хроматографування</i>	<i>Субстанція Еналаприлу малеату</i>	<i>Таблетки Еналаприлу малеату та гідрохлортіазиду</i>	<i>Таблетки Еналаприлу малеату</i>
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

ДФУ та ЄФ [5, 7] пропонують, також, монографію на субстанцію еналаприлу малеату, кількісне визначення якої проводять методом алкаліметрії з потенціометричним закінченням. Проаналізовані результати згідно представлених методик, вказують на ідентичні умови кількісного визначення, що свідчить про відповідність вимог ДФУ Європейській фармакопеї.

Каптоприл представлений в редакції ДФУ, ЄФ та ВР [5-8]. Систематизована його назва за IUPAC: (2S)-1-[(2S)-2-метил-3-сульфанілпропанойл] піролідин-2-карбонова кислота (рис.3).



**Рисунок 3 – Хімічна структура каптоприлу**



Згідно зазначених вище, фармакопей світу, кількісне визначення досліджуваної субстанції проводять методом йодометрії. Беруть точну наважку (0.150 г) АФІ, попередньо розчиненої у 30 мл води та титрують 0.05 М розчину йоду. Фіксують точку еквівалентності потенціометрично, використовуючи при цьому комбінований платиновий електрод, 1 мл титранту відповідає 21.73 мг  $C_9H_{15}NO_3S$ .

Отже, представлені результати аналізу провідних фармакопей щодо АФІ каптоприлу, вказують на коректність підбраного методу аналізу. Даний метод аналізу є практичним у застосуванні та має велику точність і відтворюваність.

Наступним етапом експерименту, було проведення розрахунку екологічності та безпеки згідно AGREE-методу для всіх запропонованих методик аналізу досліджуваних АФІ та ГЛЗ [9]. Метод AGREE базується на 12 принципах GAC, які включають природу та кількість досліджуваного зразка, відходи, які утворені згідно проведення методики, споживання енергії, кількість проведення етапів аналізу, мініатюризацію автоматизацію, пропускну 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, загальний бал виводиться із суми оцінки всіх принципів [10]. Результатом оцінювання є одержана піктограма, колір наведений всередині піктограми відображається в діапазоні кольорів від зеленого до червоного, останній вказує на не екологічність методики. Максимальне значення за методом AGREE повинно бути 1.0 [9, 10]. Отримані піктограми щодо зазначених методик наведено в табл. 3-5.

**Таблиця 3 - Розрахунок «зеленості» методик кількісного визначення лізиноприлу в АФІ та ГЛЗ згідно Американської фармакопей**

Метод визначення «зеленості» аналітичної методики	USP фармакопея		
	Таблетки лізиноприлу	Субстанція лізиноприлу	Таблетки лізиноприлу та гідрохлортіазиду
Метод AGREE			

**Таблиця 4 - Розрахунок «зеленості» методики кількісного визначення лізиноприлу в таблетках згідно ДФУ**

Метод визначення «зеленості» аналітичної методики	ДФУ
	Таблетки лізиноприлу
Метод AGREE	



**Таблиця 5 - Розрахунок «зеленості» методик кількісного визначення еналаприлу в АФІ та ГЛЗ згідно Американської фармакопеї**

Метод визначення «зеленості» аналітичної методики	USP фармакопея		
	Субстанція Еналаприлу малеату	Таблетки Еналаприлу малеату та гідрохлортіазиду	Таблетки Еналаприлу малеату
Метод AGREE			

Проаналізувавши одержані піктограми «зеленості» (табл. 3-5), у всіх запропонованих методиках аналізу згідно редакції проаналізованих фармакопей, отримано бали від 0.69 до 0.73, тобто менше критичного значення. У більшості випадків одержаних піктограм, операція 7 відмічена червоним кольором, що вказує на значні втрати розчинника, а також операція 9 – споживання енергії, проте загальний бал по методиках становить менше 1.0, що свідчить про відмінний «зелений» результат. 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 лізиноприлу в субстанції та ГЛЗ методом ВЕРХ-УФ, проведено порівняльну оцінку фармакопейних вимог щодо еналаприлу та каптоприлу в субстанції та ГЛЗ. Здійснено перевірку «зеленості» представлених методик аналізу, встановлено, що всі запропоновані методики аналізу досліджуваних АФІ та ГЛЗ на їх основі відповідають принципам і нормам «зеленої» хімії.

### Література:

1. 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.
2. Nandhini S. Essential hypertension-a review article. Journal of Pharmaceutical Sciences and Research. 2014;6(9):305-7.
3. 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.
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. 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.

6. United States Pharmacopeia (2023). USP Monographs. Available from: [https://doi.org/10.31003/USPNF\\_M29220\\_01\\_01](https://doi.org/10.31003/USPNF_M29220_01_01)

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

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

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

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

### References.

1. 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].

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

3. Pinto, I.C, Martins, D. (2017) Prevalence and risk factors of arterial hypertension: A literature review. *Journal of Cardiovascular Medicine and Therapeutics*, 1 (2), 1-7.

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].

5. 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].

6. United States Pharmacopeia. (2023). USP Monographs. Available from: [https://doi.org/10.31003/USPNF\\_M29220\\_01\\_01](https://doi.org/10.31003/USPNF_M29220_01_01)

7. European Pharmacopoeia. (2022). European Pharmacopoeia (11st edn.). Retrieved from: <https://www.edqm.eu/en/european-pharmacopoeia-ph.-eur.-11th-edition>

8. British Pharmacopoeia. (2009). The British Pharmacopoeia Secretariat. – London, Vol. 1. – P. 10952. Retrieved from: <http://www.vek-com.ru/78022.html>

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

10. Pena-Pereira, F.; Wojnowski, W.; & Tobiszewski, M. (2020) AGREE-Analytical GREENess metric approach and software. Analytical chemistry, 92(14), 10076-10082.7.

**Abstract.** Over the past decade, angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors have become a priority in the treatment of hypertension (AH). In the appropriate treatment regimens, doctors often prescribe enalapril, captopril and lisinopril, which are recognized as effective according to the results of studies and are included in the treatment regimens in accordance with the recommendations of the Ukrainian Association of Cardiology. Frequent use of the above-mentioned drugs is accompanied by the need to develop simple, express methods of analysis, which will be used by chemical and pharmaceutical enterprises to confirm their quality. Since the monographs of the



*world's leading pharmacopoeias regulate the necessary requirements for quality indicators of medicines and determine the test methods used to confirm their quality, therefore, the purpose of our work is a comparative analysis of pharmacopoeial monographs on the substances: lisinopril, captopril, enalapril and finished medicinal products (FMP) based on them and the calculation of environmental friendliness and safety.*

**Key words:** *pharmacopoeia, monographs, lisinopril, enalapril, captopril, methodology, environmental friendliness.*

Стаття відправлена: 27.03.24

© Зарівна Н.О.