



УДК 615.31:547'543.01/617.7

ВЛАСТИВОСТІ ТЕТРАГІДРОЗОЛІНГІДРОХЛОРИДУ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ В ОФТАЛЬМОЛОГІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Студ. О.О. Корнева, гр. МгЗХФ-18

Науковий керівник доц. О.О. Салій

Київський національний університет технологій та дизайну

Мета і завдання. Мета – проаналізувати властивості тетрагідрозолінгідрохлориду щодо застосування його в офтальмологічній практиці.

Завдання – провести аналіз фізико-хімічних та фармакологічних властивостей субстанції тетрагідрозолінгідрохлориду та на його основі сучасний стан виробництва очних крапель в Україні.

Об'єкт та предмет дослідження. Об'єктом дослідження є дані щодо асортименту лікарських засобів з діючою речовиною тетрагідрозолінгідрохлоридом. Предмет дослідження - технологія одержання та властивості субстанції тетрагідрозолінгідрохлориду, лікарські засоби з тетрагідрозолінгідрохлоридом.

Результати дослідження. Однією з глобальних проблем сучасної медицини є проблема лікування захворювань ока та його придатків, що виникають внаслідок сезонних алергічних проявів, перенапруження м'язів ока, що розвивається при тривалій роботі за комп'ютером, при довгому читанні, роботі з документами, тощо.

Тетрагідрозолінгідрохлорид (син. - тетризолін) відноситься до групи симпатоміметиків з альфа-адренергічної активністю, який призначається для симптоматичного тимчасового полегшення вторинної гіперемії очей унаслідок помірного подразнювального впливу та алергічного кон'юнктивіту. Субстанція тетрагідрозолінгідрохлориду (тетризоліну) описана в фармакопеях USP, EP, BP, JP діючих видань.

За фізико-хімічними показниками являє собою білий кристалічний порошок без запаху, від білого до світло-жовтого кольору. Легко розчинний у воді і 96% спирті, дуже мало розчинний в хлороформі.

Хімічна назва: 4,5-дигідро-2-(1,2,3,4-тетрагідро-1-нафтил)-1Н-імідазол моногідрохлорид; 2-(1,2,3,4-тетрагідро-1-нафтил)-2-імідазолина моногідрохлорид.

Молекулярна формула: $C_{13}H_{16}N_2 \cdot HCl$

Молекулярная маса: 236.74[1].

Наступним етапом досліджень було проведено аналіз світових виробників активної речовини тетризоліну. Встановлено, що основними виробниками, що проводять синтез речовини, є «Zentiva, a.s», Чеська Республіка, «Societa Italiana Medicinali Scandicci S.I.M.S. Srl», Італія, фірма AMRI, США, та фірма PCAS, Франція. Визначено, що вперше субстанцію отримано в одну стадію шляхом гетероциклізації 1-ціанотетраліна етилендіаміном [4]. За сучасними схемами синтезу молекулу отримують у 3 виробничі стадії, починаючи з 1-ціанотетра:

1 крок - додавання метанолу до 1-ціанотетраліну в охолоджуючий ефір та дихлорметан дає метил-1,2,3,4-тетрагідронафталин-1-карбоксамідат^o(1-карбоксамідат), який перетворюється в 1-карбоксиметилгідрохлорид з хлористим воднем.

2 крок - конденсація гідрохлориду 1-карбоксамідина з 1,2-етандіаміном в етанолі дає тетрагідрозолінову основу.

3 крок - тетрагідрозолінова основа перетворюється в сіль з етанольним хлористим воднем.

Структуру отриманої молекули підтверджено наступними фізико-хімічними методами ІЧ-спектронетрія, УФ-спектрофотометрія, аналіз ЯМР, Мас-спектральний аналіз. Хімічна чистота субстанції характеризується залишковим кількістю органічних розчинників, вмістом органічних і неорганічних домішок.



Вміст органічних домішок визначають методом рідинної хроматографії (ДФУ, 2.2.29), неорганічні домішки визначають за показниками «Втрата в масі при висушуванні», «Важкі метали» і «Сульфатна зола» методами, описаними в відповідних загальних монографіях ЕРта відповідно монографії ЕР «Tetrahydrozolinehydrochloride» [1]. В субстанції присутні залишкові кількості органічних розчинників. Визначення проводять методом парофазної газової хроматографії (ЕР, 2.2.28). В залежності від застосованого розчинника на останній стадії синтезу, в субстанції можуть бути присутні ефір, метанол, метиленхлорид, ацетонітріл, толуол, етанол.

Фармакологічна дія тетризоліну полягає у активації постсинаптичних $\alpha 1$ -блокаторів клітин гладкої мускулатури периферичних судин. При місцевому застосуванні на слизову оболонку кон'юнктиви тетризолін чинить тимчасовий судинозвужувальний ефект на дрібні кровоносні судини, тим самим зменшуючи вазодилатацію і набряк кон'юнктиви. Препарати цієї групи викликають звуження просвіту судин шкіри і слизових оболонок [3]. В результаті усувається вазодилатація, зменшується гіперемія, очі набувають здорового вигляду. Цей судинозвужувальний препарат також полегшує симптоми легкого роздратування очей (почуття стороннього тіла, печіння, сухість і легка стомлюваність очей), супутні кон'юнктивальної ін'єкції. У дослідженнях, присвячених вивченню фармакодинаміці тетризолінгідрохлориду серед здорових осіб, була продемонстрована його ефективність в боротьбі з гістамін-асоційованою гіперемією [2]. Визначено, що тетризолін при застосуванні проявляє не тільки місцеву дію, а і резорбтивну. Так, системна абсорбція у пацієнтів варіювала, максимальна концентрація в сироватці крові була в межах від 0,068 до 0,380 нг/мл. Через 24 години тетризолін виявлявся у сечі [5]. В цілому, розчин тетризолінгідрохлорид у концентрації 0,05% добре переноситься. Таким чином, субстанція тетрагідрозолінгідрохлориду досліджена в обсязі, достатньому для використання як активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ) для застосуванні у фармації.

Асортимент лікарських засобів, що містять тетризолін у формі очних крапель на українському ринку представлено дуже обмежено, а саме препаратами Візін® виробництва ПАТ Янссен Фармацевтика Н.В. для "Макніл Продактс Лтд", Бельгія / Сполучене Королівство, Віаль® виробництва ПАТ «Фармак, Візоптик "Польфарма С.А.", Польща, та дослідний завод ГНЦЛЗ, м. Харків. Встановлено, що кількісний вміст тетризоліну та кінцева концентрація для споживача у всіх виробників ідентична, але якісний склад допоміжних речовин суттєво відрізняється, в більшості це відноситься до вибору буферних систем. Отже, розробка нових офтальмологічних форм з тетразоліном залишається актуальним напрямком фармації.

Висновки. Досліджено фізико-хімічні та фармакологічні властивості субстанції тетрагідрозолінгідрохлориду. Визначено схему синтезу та основних виробників АФІ. Проаналізовано асортимент готових лікарських засобів з тетрагідрозолінгідрохлориду, який є дуже обмеженим. Встановлено, що розробка нових офтальмологічних форм з тетразоліном залишається актуальним напрямком фармації.

Ключові слова: тетрагідрозолінгідрохлорид, очні краплі, проти набрякові та антиалергічні засоби.

ЛІТЕРАТУРА

1. European Pharmacopoeia 8.0 Tetryzolinehydrochloride 01/2008:2101 corrected 6.0 - p. 3394.
2. Gelmi C., Ceccuzzi R. Mydriatic effect of ocular decongestants studied by pupillography. *Ophthalmologica* 1994; 208(5): 243-246.
3. Guarino R.D., Perez D.M., Piascik M.T. Recent advances in the molecular pharmacology of the $\alpha 1$ -adrenergic receptors. *CellSignal* 1996; 8(5): 323-333.
4. Synerholm M.E., Jules L. H, M. Sahyun, Lubricious ophthalmic solutions U.S. Patent 2 731 471 (1956).
5. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Візін класичний.