

УДК 615.457.1

САЛІЙ О. О.¹, КУРИШКО Г. Г.¹, ГОРОПАЦЬКА О. О.¹,
ДЕРКАЧ М. В.²

¹Київський національний університет технологій та дизайну

²ТОВ «БІОТЕСТЛАБ»

ВИБІР СКЛАДУ БУФЕРНОЇ СИСТЕМИ ДЛЯ ОЧНИХ КРАПЕЛЬ З ТЕТРАГІДРОЗОЛІНУ ГІДРОХЛОРИДОМ

Мета. Метою роботи є розробка оптимального складу допоміжних речовин для очних крапель з тетрагідрозоліну гідрохлоридом та дослідження місцевоподразнюючої дії вибраного складу очних крапель.

Методика. Об'єктом дослідження є експериментальні розчини очних крапель з тетрагідрозоліну гідрохлоридом із використанням різних комбінацій допоміжних речовин. Оцінку результатів випробувань при виборі складу проводили за фізико-хімічними показниками приготованого розчину очних крапель та при дослідженні стабільності. Оцінку місцевоподразнюючої дії проводили на кролях породи Шинишля на слизовій оболонці ока кроля

Результати. Розроблено оптимальний склад очних крапель з тетрагідрозоліну гідрохлоридом лікарського засобу із застосуванням цитратного буферного розчину. Отриманий розчин за фізико-хімічними властивості являє собою прозорий однорідний водний розчин. Розроблений склад містить (у г): тетрагідрозоліну гідрохлориду – 0,05; бензалконію хлорид – 0,01; дінатрію едетат – 0,01; натрію хлорид – 0,84; цитратний буфер – до рН від 6,2 до 6,5; води для ін'єкцій – до 100 мл. Зразки експериментальної серії очних крапель відповідають вимогам Державної Фармакопеї України (ДФУ) щодо очних лікарських засобів за фізико-хімічними показниками якості як опис, прозорість, осмоляльність, рН розчину, кількісний вміст тетрагідрозоліну гідрохлориду. Результати, отримані при дослідженні стабільності експериментальної серії очних крапель в умовах довгострокового та прискореного зберігання, протягом спостереження 6 місяців, свідчать про незмінність критичних показників якості, таких як опис, прозорість, рН розчину, кількісний вміст тетрагідрозоліну гідро хлориду. Отримані результати визначення місцевоподразнюючої дії на слизову оболонку ока кроля показали, що розроблений склад очних крапель не викликає місцевоподразнюючої дії, відсутня візуальна реакція з боку слизової оболонки ока, рівень ушкоджуючої дії склав 0 балів відповідно до препаратів порівняння.

Наукова новизна. Доведено, що запропонований склад очних крапель відповідає вимогам ДФУ, стабільний та комфортний при застосуванні.

Практична значимість. Отримані результати експерименту мають практичне значення для розробки нових генеричних лікарських засобів.

Ключові слова: протинабрякові та антиалергічні засоби, розробка складу, осмоляльність, місцевоподразнююча дія.

Вступ. В умовах зростання ІТ-технологій, збільшення користувачів персональних комп'ютерів з одного боку та погіршення умов навколишнього середовища з іншого, орган зору постійно зазнає впливу екзогенних факторів. Напружений стан зорової системи, викликане тривалою роботою за комп'ютером на близькому фіксованому відстані, приводить до зорового стомлення, розвитку звичного напруги акомодатії, або спазму акомодатії [1]. Також до істотного зниження гостроти зору часто призводять гострий і особливо затяжний перебіг алергічного кон'юктивіту, який істотно знижує якість життя пацієнтів, і захворювання може супроводжуватися розвитком ускладнень (помутніння рогівки, васкуліту тощо) [2].

Швидкою допомогою при таких становищах є застосування офтальмологічних симпатоміметичних засобів, які проявляють одночасно проти набрякову та протиалергічну

дію. Увагу клініцистів привертає симпатоміметичний засіб на основі тетрагідрозоліну гідрохлориду (син. тізин, тетризолін), який стимулює альфа-адренорецептори симпатичної нервової системи, в наслідок чого звужуються судини із зменшенням набряку тканин, а також зменшує почервоніння, печіння, подразнення, свербіж, болючість і сльозотечу. Досліджена ефективність тетрагідрозоліну гідрохлориду у вигляді 0,1% водного розчину та визначені швидкість дії, ступінь полегшення, тривалість деконгезивної дії та періодичність інстиляції для збереження безперервного полегшення набрякових станів [3]. У дослідженнях, присвячених вивченню фармакодинаміки 0,05% розчину тетризоліну серед здорових осіб, була продемонстрована його ефективність в боротьбі з гістамін-асоційованою гіперемією [4]. В цілому, розчин тетрагідрозоліну гідрохлорид у концентрації 0,05% добре переноситься, але в літературі також зазначаються деякі особливості, що виникають при застосуванні тетризоліну. Відмічено слабкий терапевтичний ефект при лікуванні почервонінні очей, посилення симптомів, пов'язаних з комп'ютерним зоровим синдромом [1]. У порівняльних дослідженнях показників ефективності та побічних дій препаратів OptiZen™ (InnoZen, Inc., полісорбат-80 0,5%) та Visine® Original (Pfizer Consumer Healthcare, тетрагідрозолін г/хл 0,05%) встановлено, що обидва препарати мали аналогічну ефективність для полегшення симптомів зорового дискомфорту. Але споживачі Visine® Original повідомляли про значно більшу частоту тимчасового печіння очей одразу після введення лікарського засобу (28%, 7/25), ніж у споживачів OptiZen™ (4%, 1/24) ($P = 0,05$), що може бути пов'язано з більш м'яким профілем інгредієнтів [5].

Асортимент лікарських засобів, що містять тетризолін у формі очних крапель на українському ринку представлено препаратами: Візін® виробництва ПАТ Янссен Фармацевтика Н.В. для "Макніл Продактс Лтд", Бельгія / Сполучене Королівство; Віаль® виробництва ПАТ «Фармак; Візоптик виробництва Польфарма С.А., Польща; Офталь виробництва дослідного заводу 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 [6]. Основним критерієм вибору буферних компонентів та їх кількостей є збереження балансу між максимально прийнятною буферною ємністю розчину та їх внеском в осмолярність препарату. Величина буферної ємності має бути, з одного боку, достатньо великою, аби забезпечити збереження якості препарату на весь період його зберігання і застосування, з іншого боку – досить низькою, аби не впливати на рН слізної рідини при інстиляції краплі препарату в око [7]. Літературний аналіз показав, що для забезпечення комфортності очних крапель з тетризоліном виробники використовують різні буферні системи - боратну або фосфатну. Застосування різного профілю допоміжних речовин у складі генеричних очних краплях з тетрагідрозоліну гідрохлоридом свідчать, що пошук оптимальних рецептур офтальмологічно прийнятних крапель з тетризоліном, сумісних з тканиною ока, не викликаючих значних або надмірних шкідливих ефектів при контакті з тканиною ока, залишається актуальним напрямком досліджень.

Постановка завдання. Метою роботи є вибір оптимального складу буферної системи для очних крапель з тетрагідрозоліну гідрохлоридом та дослідження місцевоподразнючої дії вибраного складу очних крапель.

Матеріали та методи дослідження. Розробку складу очних крапель проводили з застосуванням активного фармацевтичного інгредієнту (АФІ) тетризоліну гідрохлориду

виробництва «Zentiva, a.s.», Чехія. За своїми фізико-хімічними характеристиками АФІ повністю відповідає вимогам монографії Європейської фармакопеї та являє собою кристалічний порошок білого, або майже білого кольору, легко розчинний в воді та 96% спирті, мало розчинний в хлороформі та майже не розчинний в ефірі [8].

При розробці складу лікарської форми застосовували допоміжні речовини, які за своїми функціональним призначенням широко застосовують у виробництві очних крапель: бензаколоній хлорид, динатрію едетат, натрію хлорид, а також буферні розчини, що регулюють рН середовища та мають важливу роль в розробці оптимального складу для комфортного використання: фосфатний, боратний, цитратний.

Контроль фізико-хімічних показників розчину очних крапель проводили за показниками опис, прозорість, рН, осмоляльність відповідно до вимог загальних статей ДФУ [9].

Кількісний вміст тетрагідрозоліну гідрохлориду визначали методом рідинної хроматографії (ДФУ, 2.2.29) з використанням рідинного хроматографу Waters Alliance, США. Референтними препаратами при проведенні порівняльних досліджень було обрано лікарські засоби Візин® з боратною буферною системою, та Віаль® з фосфатною буферною системою.

Розчини очних крапель готували за наступною методикою: у підготовлений реактор завантажують воду для ін'єкцій (температура 25-30°C) і, при перемішуванні, завантажують розрахункову кількість допоміжних речовин: буферні компоненти, натрію хлорид, динатрію едетат і тетрагідрозоліна гідрохлорид. Перемішують 30 хв. до повного розчинення інгредієнтів. Приготований розчин фільтрують на фільтраційній установці через каскад фільтрів з діаметром пор 1,0 мкм та 0,22 мкм. Профільтрований розчин розливають по флаконам і герметично укупорюють.

Оцінку місцевоподразнюючої дії проводили на кролях породи Шиншила на слизовій оболонці ока кроля [10] на базі віварію ТОВ «БІОТЕСТЛАБ». Віварій обладнаний відповідно до санітарно-гігієнічних норм. Під час експерименту тварини знаходилися у віварії при умовах: температура 19-24°C, вологість не більше 50%, при природному світловому режимі «день-ніч», кожна група тварин знаходилась у окремих клітках, тварини знаходилися на збалансованому кормовому раціоні та вільному доступі до води та корму. Всі процедури з тваринами виконували з дотриманням міжнародних правил і норм біоетики [11].

Дослід проведено на 12 кролях з масою тіла по 2,1-2,8 кг, що пройшли карантин та адаптацію впродовж 5-ти діб. Тварин розподілили на 3 групи (по 4 кролі у групі). Тваринам групи №1 вводили препарат Візин®, групи №2 – Віаль®, групи №3 – експериментальний зразок очних крапель. У кон'юнктивальний мішок правого ока тварин вносили по одній краплі досліджуваних очних крапель, ліве око залишили як контроль. Інстиляцію проводили одноразово в об'ємі 1 крапля (0,05мл) з дотриманням правил асептики, після введення притискали слізно-носовий канал біля внутрішнього кута ока. За тваринами вели спостереження через 15 хвилин, 1 годину і потім щодня впродовж 3 діб. Клінічні прояви при цьому враховували як ступінь гіперемії, набряку, кількість виділень. Оцінку місцевоподразнюючої дії проводили за бальною шкалою [12]: 0 – повна відсутність подразнювальної дії; 1 – слабка виражена ін'єкція судин кон'юнктиви та збільшення капілярів склери; 2 – початкові ознаки запальної реакції кон'юнктиви, сильне почервоніння, слезотеча та виділення секрету; 3 – виражені запальні явища та пошкодження поверхневих

шарів рогівки при відсутності незворотних змін; 4 – набряк кон'юнктиви очного яблука, з різко вираженим подразненням і запальною реакцією з утворенням пустул, виникненням незворотних змін у вигляді рубців, помутніння рогівки, сліпотата.

Результати дослідження. У склад очних крапель введено тетрагідрозоліну гідрохлорид у концентрації 0,5 мг в 1 мл в перерахунку на 100% суху речовину, що чітко відповідає кількості АФІ в оригінальному референтному препараті. Як консервант у складі препарату визначено бензалконію хлорид. Концентрація бензалконію хлориду чітко відповідає концентрації консерванту в оригінальному референтному препарат, становить 0.1 мг / мл (0.01%) і не вимагає додаткових досліджень. Антиоксидант і комплексоутворювач динатрію едетат пов'язує іони заліза і міді, які знаходяться у воді для ін'єкцій або можуть потрапляти в неї процесі виробництва з обладнання і сировини і сприяють зростанню мікроорганізмів. Визначено кількісний вміст динатрію едетату, який становить 0,1 мг / мл.

Для розробки складу очних крапель з врахуванням вимог, що очні лікарські форми не повинні проявляти дратівної та/або іншого несприятливого впливу на слизову оболонку ока, проведено вибір буферної системи, яка пов'язана з показниками рН та осмоляльність. За критеріями оцінки враховували, що для забезпечення комфортності споживчих властивостей, розчин очних крапель має бути ізотонічним (280-350 мосмоль /кг) і нейтральний водневий показник рН (від 6,2 до 6,5). Для вибору буферної системи досліджено речовини, що регулюють рН середовища. Буферні солі включають лужні метали та / або цитрати.

З метою вибору буферної системи було приготовано експериментальні серії розчинів очних крапель із застосуванням різних комбінацій допоміжних речовин; зразок №1 – фосфатний буфер із застосуванням калієвих солей; зразок №2 – боратний буфер із застосуванням калієвих солей; зразок №3 – цитратний буфер. В таблиці 1 наведено якісний та кількісний склади експериментальних зразків та препаратів порівняння.

Таблиця 1.

Якісний та кількісний склади експериментальних зразків розчинів очних крапель та препаратів порівняння

Складові	Препарат “Візін®”	Препарат «Віаль®»	Зразок 1	Зразок 2	Зразок 3
1	2	3	4	5	6
Тетрагідрозоліну г/х	0,05 г	0,05 г	0,05 г	0,05 г	0,05 г
Бензалконію хлорид	0,01 г	0,01 г	0,01 г	0,01 г	0,01 г
Динатрія едетат	0,01 г	0,01 г	0,01 г	0,01 г	0,01 г
Натрія хлорид	0,2 г	0,5 г	0,7 г	0,7 г	0,84 г
Борна кислота	1,2 г	-	-	1,84 г	-
Натрію тетраборат декагідрат	0,06 г	-	-	-	-
Натрію дигідрофосфат, дигідрат	-	0,043 г	-	-	-
Натрію гідрофосфат, додекагідрат	-	0,02 г	-	-	-
Натрію цитрат дигідрат	-	-	-	-	0,45 г

Продовження таблиці 1

1	2	3	4	5	6
Кислота лимонна	-	-	-	-	0,54 г
Калію гідрофосфат	-	-	2,5 г	-	-
Калію дигідрофосфат	-	-	0,04 г	-	-
Калію тетраборат	-	-	-	0,14г	-
Вода для ін'єкцій	до 100 мл	до 100 мл	до 100 мл	до 100 мл	до 100 мл

Лікарський засіб тетрагідрозоліну гідрохлорид краплі очні 0,5 мг/мл є водним розчином розчинених речовин, що являє собою однорідну гомогенну стабільну систему. Технологія препарату розроблена з урахуванням властивостей компонентів, що входять до складу. Субстанція тетрагідрозоліну гідрохлориду та всі допоміжні речовини добре розчинні у воді. Але у водному розчині молекула тетрагідрозоліну гідрохлориду є сполукою з досить нестійкою структурою кільця імідазоліну [13]. Для визначення сумісності компонентів та стабільності розчинів з тетрагідрозоліну гідрохлоридом, приготовлені розчини очних крапель зберігали при температурі не вище 25°C і вологості не більше 60% та при прискореному зберіганні в умовах при температурі 40±2 °C і вологості не більше 60% протягом 6 місяців. Очні краплі оцінювали за такими критеріями: опис, прозорість, рН розчину, осмоляльність, кількісний вміст тетрагідрозоліну гідрохлориду. Результати досліджень представлені в Табл. 2 та Табл. 3.

Таблиця 2.

Фізико-хімічні показники якості приготованих розчинів очних крапель з тетрагідрозоліну гідрохлоридом та препаратів порівняння

№ зразку	Показники якості згідно МКЯ				
	Опис	Прозорість	рН	Осмоляльність	Кількісний вміст Тетрагідрозоліну г/хл
	Прозорий однорідний водний розчин	Прозорий ДФУ 2.2.1	Від 6,2 до 6,5 ДФУ 2.2.3	Від 280 до 350 мОсм/кг ДФУ 2.2.35	Від 95,0% до 105,0% ДФУ 2.2.29
Візін®	+	+	6,38	289	101,5
Віаль®	+	+	6,34	325	103,0
1	+	+	6,48	339	100,1
2	+	+	6,46	349	101,8
3	+	+	6,41	298	102,7

«+» - відповідає; «-» - не відповідає;

Як видно з таблиці 2, підібрані буферні системи забезпечили ідентичні значення фізико-хімічних показників якості приготованих експериментальних розчинів у порівнянні з комерційними лікарськими засобами. Дослідження стабільності на протягом 6-ти місяців в умовах прискореного зберігання, представлені у таблиці 3, показали, що кількісний вміст тетрагідрозоліну гідрохлориду у композиції зразку №1 та №2 визначено на значно нижчому рівні у порівнянні з теоретично розрахованим вмістом при приготуванні розчину та вмістом

діючої речовини у комерційних препаратах і дослідним зразком №3. Падіння кількісного вмісту діючої речовини до 4% та зсув показника рН за межі специфікації у лужну сторону свідчать про гідроліз тетрагідрозоліну гідрохлориду з можливим утворенням специфічної домішки А (α -cyanotetraline). Таким чином для подальших досліджень було обрано розчин очних крапель за прописом №3 з цитратною буферною системою.

Таблиця 3.

Фізико-хімічні показники якості експериментальних розчинів очних крапель з тетрагідрозоліну гідрохлоридом та препаратів порівняння через 6 місяців зберігання в умовах дострокового та прискореного зберігання

№ зразку	Показники якості згідно МКЯ									
	Опис		Прозорість		рН		Осмоляльність		Кількісний вміст Тетрагідрозоліну г/хл	
	Прозорий однорідний водний розчин		Прозорий ДФУ 2.2.1		Від 6,2 до 6,5 ДФУ 2.2.3		Від 280 до 350 мОсм/кг ДФУ 2.2.35		Від 95,0% до 105,0% ДФУ 2.2.29	
	не вище 25°С	40±2°С	не вище 25°С	40±2°С	не вище 25°С	40±2°С	не вище 25°С	40±2°С	не вище 25°С	40±2°С
Візин®	+	+	+	+	6,40	6,45	289	289	101,1	100,4
Віаль®	+	+	+	+	6,32	6,39	325	329	102,5	100,1
1	+	+	+	+	6,50	6,53	339	331	97,6	96,1
2	+	+	+	+	6,49	6,50	349	349	99,5	96,7
3	+	+	+	+	6,39	6,39	298	298	101,7	100,0

«+» - відповідає; «-» - не відповідає;

Результати спостережень місцевоподразнюючої дії показали, що на кінець терміну спостережень всі дослідні тварини були у задовільному стані, вживали корм та воду в нормальній кількості, прояв алергічних реакцій відсутній, загальний стан слизових оболонок очей в нормі, слизові оболонки у віх тварин були прозорі, гладкі, блідо-рожевого кольору з незначним блиском, без пошкоджень. Реакцію слизової оболонки ока, виражену в балах групи з 4-х кролів представлено в Табл. 4.

Таблиця 4.

Вивчення місцевоподразнюючої дії очних крапель з тетрагідрозоліну гідрохлоридом при інстиляції на слизову оболонку ока кролів, в балах групи 4-х кролів

Застосовані очні краплі	Термін спостереження				
	15 хвилин	60 хвилин	24 години	48 годин	72 години
Група №1 Візин®	0/4	0/4	1/4	0/4	0/4
Група №2 Віаль®	0/4	1/4	1/4	0/4	0/4
Група №3 Зразок №3	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4

Під час спостереження у одного кроля з групи №2 спостерігали місцевоподразнюючу реакцію - на першу годину спостерігали сльозотечу та дискомфорт в правому оці, на 24

годину загальний стан був задовільний, спостерігалася незначна припухлість під правим оком, на 48 та 72 годину тварина була у задовільному стані. Також один кріль з групи №1 проявив ознаки дискомфорту, злегка збудженою поведінкою та спробами почухатися мордою об клітку, без видимих клінічних змін на слизових оболонках очей. На 48 годину поведінка та загальний стан нормалізувався, стан тварини на 72 годину був задовільний. В дослідній групі №3 всі варини у задовільному стані, вживали корм та воду в достатній кількості, загальний стан слизових оболонок очей в нормі (блідо-рожева з незначним блиском, без пошкоджень), прояви алергічних реакцій відсутні.

Отримані результати визначення місцевоподразнюючої дії показали, що розроблений склад очних крапель на цитратному буферному розчині не викликає місцевоподразнюючої дії, відсутня візуальна реакція з боку слизової оболонки ока, рівень ушкоджуючої дії склав 0 балів відповідно до препаратів порівняння.

Висновки. Розроблено оптимальний склад лікарського засобу у формі очних крапель з тетрагідрозоліну гідрохлоридом із застосуванням цитратного буферного розчину. Отриманий розчин за фізико-хімічними властивостями являє собою прозорий однорідний водний розчин. Розроблений склад містить (у г): тетрагідрозоліну гідрохлориду – 0,05; бензалконію хлорид – 0,01; динатрію едетат – 0,01; натрію хлорид - 0,84; цитратний буфер – рН від 6,2 до 6,5; води для ін'єкцій – до 100 мл.

Зразки експериментальної серії очних крапель відповідають вимогам ДФУ щодо очних лікарських засобів за фізико-хімічними показниками якості як опис, прозорість, осмоляльність, рН розчину, кількісний вміст тетрагідрозоліну гідрохлориду.

Результати, отримані при дослідження стабільності експериментальної серії очних крапель в умовах довгострокового та прискореного зберігання, протягом 6 місяців свідчать про незмінність критичних показників якості, як опис, прозорість, рН розчину, кількісний вміст тетрагідрозоліну гідрохлориду.

Отримані результати визначення місцевоподразнюючої дії на слизову оболонку ока кроля показали, що розроблений склад очних крапель на цитратному буферному розчині не викликає місцевоподразнюючої дії, відсутня візуальна реакція з боку слизової оболонки ока, рівень ушкоджуючої дії склав 0 балів відповідно до препаратів порівняння.

Література

1. Исакова Е.В. Работа с компьютером и компьютерный зрительный синдром // Вятский медицинский вестник, 2011. - №3-4. – с. 32-35.
2. Зайков С.В., Гришило П.В., Гришило А.П. Сучасні підходи до діагностики та лікування алергічного кон'юнктивіту / Медична газета «Здоров'я України». 2017. №15-16, с. 364-365.
3. Neistadt Isidore. Clinical Trial of Tetrahydrozoline Hydrochloride: A Valuable New Nasal Decongestant // AMA Arch Otolaryngol. 1955, - 62(2). –P.143-144. doi:10.1001/archotol.1955.03830020025005.
4. Gelmi C., Ceccuzzi R. Mydriatic effect of ocular decongestants studied by pupillography.

References

1. Ysakova, E.V. (2011). Rabota s komp'uterom y komp'uternyj zrytel'nyj syndrome [Work with a computer and computer visual syndrome] *Viatskyj medytsynskij vestnyk – Medical newsletter of Vyatka*, 3-4, 32-35.[in Russian].
2. Zajkov, S.V., Hryshylo, P.V., Hryshylo, A.P. (2017). Suchasni pidkhody do diahnostryky ta likuvannia alerhichnoho kon'iuptyvitu [Modern approaches to the diagnosis and treatment of allergic conjunctivitis]. *Medychna hazeta «Zdorov'ia Ukrainy» - Medical newspaper «Health of Ukraine»*, 15-16, 364-365 [in Ukrainian].
3. Neistadt, I. (1955) Clinical Trial of Tetrahydrozoline Hydrochloride: A Valuable New Nasal Decongestant // *AMA Arch Otolaryngol.* - 62(2). – pp.143-144. doi:10.1001/archotol.1955.03830020025005.

- Ophthalmologica 1994; 208(5): 243-246.
5. Francis C. Skilling Jr. Effects of two eye drop products on computer users with subjective ocular discomfort / Francis C. Skilling Jr., Tony A. Weaver, Kenneth P. Kato, Jerry G. Ford, Elyse M. Dussia // Optometry - Journal of the American Optometric Association, 2005. – Vol.76. - Issue 1. – P.47-54. doi:10.1016/s1529-1839(05)70254-2.
6. Корнєва О.О., Салій О.О. Властивості тетрагідрозоліну гідрохлориду та перспективи застосування в офтальмологічній практиці// Тези доповідей XVIII Всеукраїнської наукової конференції молодих учених та студентів «Наукові розробки молоді на сучасному етапі», 18-19 квітня, КНУТД, 2019. – Т.1. - С. 524-525.
7. Зинченко О.А., Андрюкова Л.М., Фетісова О.Г., Коваленко С.М. Медико-біологічні показники очних крапель: забезпечення осмолярності при фармацевтичній розробці препаратів // Фармаком, 2012. - №4. – С. 47-53.
8. European pharmacopoeia 9.0 Tetryzoline hydrochloride 01/2008:2101, p. 3749.
9. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 2-е вид. — Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. — Т. 1. — 1128 с. ISBN 978-966-97390-0-1.
10. Стефанов О.В. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рекоменд. / За ред. чл.-кор. НАМН України О. В. Стефанова. – К.: Авіценна, 2001. – 528 с.
11. Коваленко В.М. Доклінічні дослідження як основа початку проведення клінічних випробувань / Державна установа “Інститут фармакології та токсикології АМН України”, Київ. – 2009. - 194 с.
12. Экспериментальное (доклиническое) изучение новых местноанестезирующих средств: Методические рекомендации. / Мамчур В.И., Коваленко Е.Ю., Степанчук Г.И., Столярчук А.А. ГФЦ МЗ Украины, Киев. - 2003. – 48 с.
13. Stanisz, B. Kinetics of hydrolysis of tetrahydrozoline hydrochloride in aqueous solutions // Reaction Kinetics and Catalysis Letters, 2001. - Vol.74. - Issue 1.–P.135–142. <https://doi.org/10.1023/A:1014150427486>.
4. Gelmi, C., Ceccuzzi, R. (1994) Mydriatic effect of ocular decongestants studied by pupilligraphy. Ophthalmologica; 208(5): pp.243-246.
5. Francis, C. Skilling, Jr. (2005) Effects of two eye drop products on computer users with subjective ocular discomfort / Francis C. Skilling Jr., Tony A. Weaver, Kenneth P. Kato, Jerry G. Ford, Elyse M. Dussia // Optometry - Journal of the American Optometric Association, – Vol.76. - Issue 1. – pp. 47-54. doi:10.1016/s1529-1839(05)70254-2.
6. Kornieva, O.O., Saliy, O.O. (2019). Vlastyvosti tetrahydrozolinu hidrokhlorydu ta perspektyvy zastosuvannia v oftalmolohichnii praktytysi [Properties of tetrahydrozoline hydrochloride and prospects for use in ophthalmic practice]. VIII Vseukrainska naukova konferentsia molodykh uchenykh ta studentiv «Naukovi rozrobky molodi na suchasnomu etapi»(18-19 kvitnia) - Research and development of the youth at the present stage. (Vol.2, pp. 524-525), Kyiv: KNUTD [in Ukrainian].
7. Zynchenko, O.A., Andriukova, L.M., Fetisova, O.H., Kovalenko, S.M. (2012) Medyko-biologichni pokaznyky ochnykh krapel: zabezpechennia osmoliarnosti pry farmatsevychnii rozrobttsi preparative [Medical-biological indicators of eye drops: ensuring osmolarity in pharmaceutical development of drugs]. Farmakom., - Pharmacom - 4, 47-53. [in Ukrainian].
8. European pharmacopoeia 9.0 Tetryzoline hydrochloride 01/2008:2101. p.3749.
9. Derzhavna Farmakopeia Ukrainy (2015) / Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeynyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv». — 2-e vyd. — Kharkiv: Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeynyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», Vol. 1., p.1128 [in Ukarainian].
10. Stefanov, O.V. (2002) Doklinichni doslidzhennya likars'kikh zasobiv [Preclinical Studies of Treatment Methods], Kiev: Avitsena [in Ukrainian].
11. Kovalenko, V.M. (2009) Doklinichni doslidzhennia yak osnova pochatku provedennia klinichnykh vyprobuvan [Preclinical studies as a basis for initiation of clinical trials] Kyiv: Derzhavna ustanova “Instytut farmakolohii ta toksykolohii AMN Ukrainy” , 194 [in Ukrainian].
12. Mamchur, V.I., Kovalenko, E.Y., Stepanchuk, G.I., Stolyarchuk, A.A. (2003) Eksperimentalnoe (doklinicheskoe) izuchenie novykh mestnoanesteziruyushhikh sredstv [Experimental (preclinical) exploring of new local anesthetics]. Metodicheskie rekomendaczii - methodical recommendations, 48 [in Russian].
13. Stanisz, B. (2001) Kinetics of hydrolysis of tetrahydrozoline hydrochloride in aqueous solutions. Reaction Kinetics and Catalysis Letters, 74, 1, 135–142. <https://doi.org/10.1023/A:1014150427486>.

SALIY OLENA

KURISHKO GALINA

Researcher ID: AAC-5721-2019

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2024-2088>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7103-2083>

Associate professor Department
of Pharmaceutical Industry

Associate professor Department of Pharmaceutical Industry
Kyiv National University of Technologies and Design

Kyiv National University of Technologies and Design

DERKACH M.

GOROPATSKA O.

LLC «BioTestLab»

Kyiv National University of Technologies and Design

ВЫБОР СОСТАВА БУФЕРНОЙ СИСТЕМЫ ДЛЯ ГЛАЗНЫХ КАПЕЛЬ С ТЕТРАГИДРОЗОЛИНА ГИДРОХЛОРИД САЛИЙ Е. А.¹, КУРЫШКО Г. Г.¹, ГОРОПАЦКАЯ Е. А.¹, ДЕРКАЧ М. В.²

¹Киевский национальный университет технологий и дизайна,
²ООО «БИОТЕСТЛАБ»

Цель. Целью работы является разработка оптимального состава вспомогательных веществ для глазных капель с тетрагидрозолина гидрохлоридом и исследования местно-раздражающего действия выбранного состава глазных капель.

Методика. Объектом исследования являются экспериментальные растворы глазных капель с тетрагидрозолина гидрохлоридом с использованием различных комбинаций вспомогательных веществ. Оценку результатов испытаний при выборе состава проводили по физико-химическим показателям приготовленного раствора глазных капель и при исследовании стабильности. Оценку местно-раздражающего действия проводили на кролях породы Шиншилла на слизистой оболочке глаза кроля.

Результаты. Разработан оптимальный состав глазных капель с тетрагидрозолином гидрохлоридом лекарственного средства с применением цитратного буферного раствора. Полученный раствор по физико-химическим свойствам представляет собой прозрачный однородный водный раствор. Разработанный состав содержит (в г): тетрагидрозолина гидрохлорида - 0,05; бензалкония хлорид - 0,01; динатрия эдетат - 0,01; натрия хлорид - 0,84; цитратный буфер - до pH от 6,2 до 6,5; воды для инъекций - до 100 мл. Образцы экспериментальной серии глазных капель соответствуют требованиям ГФУ по глазным лекарственным средствам за физико-химическими показателями качества как описание, прозрачность, осмоляльность, pH раствора, количественное содержание тетрагидрозолина гидрохлорида. Результаты, полученные при исследованиях стабильности экспериментальной серии глазных капель в условиях долгосрочного и ускоренного хранения, в течение 6 месяцев наблюдения свидетельствуют о неизменности критических показателей качества, как описание, прозрачность, pH раствора, количественное содержание тетрагидрозолина гидрохлорида. Полученные результаты определения местно-раздражающего действия на слизистую оболочку глаза кроля показали, что разработанный состав глазных капель не вызывает местно-раздражающего действия, отсутствует визуальная реакция со стороны слизистой оболочки глаза, уровень повреждающего действия составил 0 баллов соответственно препаратам сравнения.

Научная новизна. Показано, что предложенный состав глазных капель соответствует требованиям ГФУ, стабильный и комфортный в применении.

Практическая значимость. Полученные результаты эксперимента имеют практическое значение для разработки новых генерических лекарственных средств.

Ключевые слова: противоотечные и антиаллергические средства, разработка состава, осмоляльность, местно-раздражающее действие.

**CHOOSING THE BUFFER SYSTEM FORMULATION FOR EYE DROPS WITH
TETRAHYDROZOLINE HYDROCHLORIDE**

SALIY O.¹, KURYSHKO H.H.¹, GOROPATSKA O.¹, DERKACH M.²

¹Kyiv National University Technologies and Design

²LLC «BioTestLab»

Purpose. The purpose of this article is developing the optimal formulation of excipients for eye drops with tetrahydrozoline hydrochloride and researching of the locally irritating effect of the selected formulation of eye drops.

Methodology. The objects of the research are experimental solutions of eye drops with tetrahydrozoline hydrochloride using different combinations of excipients. Evaluation of test results in the selection of the formulation was performed according to the physico-chemical parameters of the prepared eye drops solution along with researching of stability. Assessment of the local irritation was performed on Chinchilla rabbits, particularly on the mucous membrane of the rabbit's eye.

Results. The optimal formulation of the eye drops with tetrahydrozoline hydrochloride of a medicinal product using citrate buffer solution was developed. The result solution represents a clear homogeneous aqueous solution to physical and chemical properties. The developed formulation contains (in grams): tetrahydrozoline hydrochloride - 0.05; benzalkonium chloride - 0.01; disodium edetate - 0.01; sodium chloride - 0.84; citrate buffer - to a pH of 6.2 to 6.5; injection water - up to 100 ml. Samples of the experimental series of eye drops meet the requirements of HFC on ophthalmic drugs in terms of physico-chemical quality indicators as description, transparency, osmolality, pH of the solution, quantitative content of tetrahydrozoline hydrochloride. The results obtained in the research of stability of the eye drops experimental series throughout a long-term and accelerated storage during 6-months observation indicate the invariance of critical quality indicators, such as description, transparency, pH of the solution and the quantitative content of tetrahydrozoline hydrochloride. The results of determining the locally irritant effect on the mucous membrane of the rabbit's eye showed that developed formulation of the eye drops does not cause any local irritation, neither visual reaction from the mucous membrane of the eye. The damaging effect level was 0 points in comparison with the other drugs.

Scientific novelty. It is proved that the proposed formulation of eye drops meets the requirements of SPhU, stable and comfortable to use.

Practical value. The results of this experiment have a practical importance for development of new generic drugs.

Key words: anti-edema and anti-allergic agents, development of the composition, osmolality, local irritantation.