

ЛЕВОЦЕТИРИЗИНУ ДИГІДРОХЛОРИД: ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ТА МЕТОДИ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ

Бевз Н.Ю., Крузе А.Ю., Гарна Н.В.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Кафедра фармацевтичної хімії

Nata.bevz.60@gmail.com

Групу протиалергічних лікарських засобів, фармакологічним ефектом яких є блокада H-рецепторів, відносять до антигістамінних. На сьогодні відомо три покоління антигістамінних лікарських препаратів.

Слід відмітити, що до препаратів першого покоління відносяться такі, як дифенгідраміну гідрохлорид (димедрол), хлоропірамін (супрастин), прометазин (дипразин, піпольфен), кетотифен, мебгідролін (діазолін), клемастин (тавегіл), феністил та інші, фармакологічна дія яких була встановлена при спрямованому синтезі седативних або заспокійливих засобів. При прийомі антигістамінних засобів першого покоління часто відзначалися порушення психомоторних функцій: неуважність, зниження швидкості реакції, порушення координації рухів, погіршення сприйняття інформації, а також сухість слизових оболонок носової і ротової порожнини. Дана група лікарських засобів, крім гістамінових рецепторів, також чинить вплив на рецептори інших важливих для організму активних речовин – ацетилхоліну та адреналіну, що відповідають за правильну роботу серцево-судинної системи, травного тракту, зору. Короткочасність дії антигістамінних засобів першого покоління змушує пацієнтів приймати їх кілька разів в добу, чим тільки посилюються побічні ефекти препаратів.

Небажані побічні ефекти перших антигістамінних препаратів, призвели до розробки антигістамінних препаратів, що не володіють седативною дією на організм. До препаратів другого покоління відносять терфенадин (трексил), астемізол (гісманол), лоратадин (кларитин), астемізол, акривастин, цетиризин, ебастин, які відрізняються відсутністю седативного ефекту, впливу на холінові та серотонінові рецептори, взаємодії з алкоголем і психотропними лікарськими засобами, звикання при тривалому застосуванні, а також високою спорідненістю з H₁-рецепторами. Зв'язування з рецепторами цих препаратів тривале та неконкурентне.

До препаратів третього покоління відносять принципово нові засоби, які здебільшого є активними метаболітами лікарських засобів другого покоління. Так, фексофенадин – активний метаболіт терфенадину, норастемізол – астемізолу, дезлоратадин – лоратадину, що виявляють, крім більшої антигістамінної активності, відсутність седативного ефекту і характерної для препаратів другого покоління кардіотоксичної дії. Виключення складає левоцетиризин, який є лівообертаючим ізомером цетиризину, і спорідненість до H₁-гістамінових рецепторів у 2 рази вище, ніж у цетиризину, що ще раз свідчить про різну фармакологічну дію енантіомерів. Препарати третього покоління гальмують медіатори системного алергічного запалення, включаючи цитокіни та хемокіни, та зменшують експресію молекул адгезії, пригнічують хемотаксис, активацію еозинофільних гранулоцитів і утворення супероксидного радикала; знижують гіперреактивність бронхів [1]. Найбільші обсяги споживання відзначаються у препаратів II (лоратадин, цетиризин) та III (дезлоратадин, левоцетиризин) поколінь [2].

Левоцетиризин застосовується у медичній практиці у вигляді таблеток і входить до таких лікарських засобів, як «Ергоцетал» виробництва АТ «Київський вітамінний завод» (Україна), «Левоцетиризин-Астрафарм» виробництва ТОВ «Астрафарм» (Україна), «Алерон» виробництва «Емкйор Фармасьютикалс Лімітед» (Індія), «L-МАЙ» виробництва Спільне українсько-іспанське підприємство «Сперко Україна» (Україна), «L-ЦЕТ» виробництва «Кусум Хелтхкер ПВТ ЛТД» (Індія) і ТОВ «Кусум Фарм» (Україна).

Значна кількість лікарських засобів, що містять в якості активного фармацевтичного інгредієнту левоцетиризину дигідрохлорид, обумовлює вдосконалення існуючих і розробку нових методик контролю якості з подальшим їх застосуванням в медичній практиці.

Метою роботи є розробка спектрофотометричної методики для визначення кількісного вмісту левоцетиризину дигідрохлориду в таблетках і вивчення валідаційних характеристик запропонованої методики для подальшого використання останньої в контролі якості діючої речовини в лікарських засобах різних виробників.

Для здійснення запропонованої мети були вивчені фізико-хімічні властивості левоцетиризину дигідрохлориду і встановлено, що у монографію на субстанцію згідно з вимогами Американської фармакопеї [3] увійшли такі фізико-хімічні методи дослідження, як абсорбційна спектрофотометрія в інфрачервоній області і рідинна хроматографія. З літератури [4] відомо, що для кількісної оцінки левоцетиризину дигідрохлориду як в чистому виді, так і в комбінованих лікарських засобах широко застосовуються такі методи, як хімічні, спектрофотометричні, хроматографічні, електрометричні тощо. Слід відмітити, що спектрофотометричні методики ґрунтуються на утворенні іонних асоціатів або кольорових реакцій з різними реагентами. Так, абсорбція хлороформних розчинів речовини з такими барвниками, як бромкрезоловий пурпуровий, бромфеноловий блакитний, метиловий оранжевий або алізариновий червоний у присутності буферних розчинів з різними значеннями рН спостерігається при довжинах хвиль 409 нм, 414 нм, 424,5 нм або 440 нм відповідно. Також спектрофотометрію у видимій ділянці використовують після реакції з такими реагентами, як пікринова кислота, 2,4-динітрофенол або йод. Максимуми оптичної густини забарвлених розчинів левоцетиризину дигідрохлориду з 2,4-динітрофенолом і пікриновою кислотою спостерігаються за довжини хвилі 420 нм, з йодом – при довжині хвилі 375 нм. Крім того, в комбінації з іншими діючими речовинами такими, як амброксолу гідрохлорид, монтелукаст або монтелукаст натрію використовують другу похідну абсорбційного спектру. Максимум продуктів флуоресценції визначають після окиснення речовини солями церію (IV) у кислому середовищі або утворенню продуктів з *n*-хлораніловою кислотою, 2,3-дихлоро-5,6-диціано-*n*-бензохіноном або тетраціаноетиленом. З хроматографічних методів дослідження використовують метод тонкошарової хроматографії, який дозволяє розділити ідентифікувати енантіомери левоцетиризину дигідрохлориду, і метод рідинної хроматографії, що дозволяє визначити кількісний вміст активного фармацевтичного інгредієнту в фармацевтичних препаратах і біологічних рідинах, як в чистому вигляді, так і в суміші з іншими складовими. З хімічних методів використовують титрування меркурію (II) нітратом [4], що обумовлено наявністю залишку хлористоводневої кислоти в складі солі.

Таким чином, для подальших досліджень доцільно розробити спектрофотометричну методику за власним світлопоглинанням левоцетиризину дигідрохлориду.

1. Сучасні протиалергічні препарати: клініко-фармакологічні та фармакоекономічні особливості / Г. В. Зайченко, Л. В. Яковлева, Т. О. Брюханова, О. М. Колос // Укр. мед. часопис. – 2012. – № 6 (92) – С. 134-136.
2. Чекман І. С. Клінічна фармакологія протигістамінних препаратів // Укр. журн. дерматології, венерології, косметології. – 2002. – № 2. – С. 28-30.
3. The United States Pharmacopoeia, 41 – NF 36, The United States Pharmacopoeial Convention, Rockville, 2018. URL: <https://www.usp.org/>.
4. Methods of Determination of Levocetirizine Dihydrochloride: A Review / Y. M. Issa, O. E. Sherif, A. S. Abo Dena // Egypt. J. Anal.Chem. – 2014. – Vol. 23. – P. 1-22.