

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ИССЛЕДОВАНИЕ МНОГОКОМПОНЕНТНОЙ МАЗИ ПРОТИВООТЕЧНОГО И АНЕСТЕЗИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ

М. А. Огай¹, Е. В. Ковтун¹, А. А. Чахирова¹, Э. Ф. Степанова¹, Н. Л. Нам²,
А. С. Беленова³, С. Г. Ижагаева⁴, А. И. Сливкин³

¹Пятигорский медико-фармацевтический институт - филиал
ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России

²Российский Государственный Аграрный Университет - МСХА имени К.А.Тимирязева

³ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет»

⁴ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»

Поступила в редакцию 03.10.2018

Аннотация. Ушибы разной степени тяжести нередки не только при занятиях спортом, но и в повседневной жизни. С этим чаще всего связан болевой синдром и отек, вызванный повреждением подкожной клетчатки, мягких тканей, что является первым клиническим признаком, который требует лечения. Для мягкого устранения этих проблем широко используют наружные лекарственные формы, которые могут быть применены больным разных целевых групп. Кроме того применение лекарственных средств местно, позволяет избежать нежелательных побочных действий. В связи с этим были проведены технологические исследования, предложен состав мягкой лекарственной формы купирующей болевой синдром. Изучена возможность введения экстракта гинкго билоба жидкого в состав лекарственной формы. Экстракт гинкго активизирует кровообращение в первую очередь, на уровне артериол и капилляров, уменьшая капиллярную проницаемость, и, следовательно, формирование отека. Особенностью действия гинкго является способность повышать венозный тонус. В результате улучшаются приток и отток крови в тканях, улучшается питание нервных клеток. В качестве анальгезирующего компонента, изучена возможность использования лидокаина, являющегося наиболее интенсивно изучаемых препаратов для локальной терапии боли. Анальгетический эффект лидокаина давно используется при лечении неврогенных болевых синдромов (в частности, парентерально или в виде проводниковой анестезии), поскольку при нейропатической боли основную патофизиологическую роль играет нарушение функции натриевых каналов на пораженных периферических нервах, что приводит к возникновению и персистенции боли. Выбор мазевых основ, осуществляли с учетом физико - химических свойств ингредиентов входящих в состав прописи. Изучена кинетика высвобождения лекарственных веществ из исследуемых образцов мазей, для выбора оптимальной основы и достижения лечебного эффекта в минимально короткие сроки. Кроме того, основа и компоненты выбирались с учетом потребительских характеристик, а именно, получена лекарственная форма достаточно низкой стоимости.

Ключевые слова: лидокаин, диметилсульфоксид, гинкго билоба, отек, болевой синдром, ушибы, анестезия.

Болевой синдром и отек, вызванный повреждением подкожной клетчатки, мягких тканей, чаще всего связан с ушибами разной степени тяжести и является первым клиническим признаком, который требует лечения [1-3]. Избежать опухоли и уменьшить боль помогут простейшие медицинские препараты, отпускаемые без рецепта, и народные средства. Используются

обезболивающие мази, содержащие анальгезирующие или противовоспалительные компоненты, часто в сочетании друг с другом. В основе обезболивающего действия местно применяемых средств лежит ограничение поступления болевой импульсации из зоны повреждения в центральную нервную систему (ЦНС). Этот эффект может быть достигнут местными анестетиками — веществами, блокирующими проведение импульсов в

© Огай М. А., Ковтун Е. В., Чахирова А. А., Степанова Э. Ф., Нам Н. Л., Беленова А. С., Ижагаева С. Г., Сливкин А. И., 2019

Огай М. А., Ковтун Е. В., Чахирова А. А., Степанова Э. Ф., Нам Н. Л., Беленова А. С., Ижсагаева С. Г., Сливкин А. И.

нервных волокнах. В результате действия местноанестезирующих средств сначала происходит снижение возбудимости тонких немиелинизированных волокон, что приводит к устранению чувства боли. В дальнейшем выключаются толстые миелинизированные афференты и блокируется тактильная чувствительность [4-6]. Отёк— второй признак травмы. Он может быть незначительным (травматический отёк), если ушиб был несильным, возникает через несколько минут после травмы и в течение суток исчезает. Отёк возникает из-за нарушения микроциркуляции — происходит рефлекторный сосудистый спазм во время травмы и последующее стойкое расширение сосудов, что приводит к покраснению и припухлости. Воспалительный отёк при более сильных повреждениях может оставаться долго.

Механизм действия местных анестетиков связан с блокированием Na⁺-каналов на мембране нервных волокон и торможением генерации потенциалов действия. Наряду с местноанестезирующим эффектом препараты этой группы, всасываясь в кровь, оказывают стабилизирующее действие на клетки, которые обладают возбудимостью (например, кардиомиоциты) [7-9]. Существуют различные способы введения местных анестетиков и средств уменьшающих отек, в частности на поверхность, осуществляется нанесением на кожу в виде раствора, мази, геля или аэрозоля.

Одним из наиболее интенсивно изучаемых препаратов для локальной терапии боли является лидокаин — аминоэтиламид, который был синтезирован в 1948 г. Анальгетический эффект лидокаина давно используется при лечении неврогенных болевых синдромов (в частности, парентерально или в виде проводниковой анестезии), поскольку при нейропатической боли основную патофизиологическую роль играет нарушение функции натриевых каналов на пораженных периферических нервах, что приводит к возникновению и персистенции боли. Данные исследований на животных позволяют предположить, что при системном введении анальгетический эффект лидокаина обусловлен подавлением стимулированной активности С-афферентных волокон спинного мозга или подавлением спонтанной активности поврежденных периферических нейронов. Интерес к лидокаину возрос после появления принципиально новой формы доставки лекарственных средств через кожу, а именно использования диметилсульфоксида в сочетании с анестетиками и противовоспалительными средствами [10,11].

Не меньший интерес вызывает гинкго билоба и препараты на его основе. В качестве сырья используются гинкго билоба листья. Химический состав листьев гинкго билоба следующий: терпеновые лактоны, представленные дитерпенами – гинкголиды А, В, С, J (0,06-0,23) и сесквитерпенами: билобалидами – билобалид А (до 0.26%); флавоноиды: флавонолы (агликоны изорамнетин, кемпферол, кверцетин, мирецетин - 0.2%-1.4%), флавонолы (катехины), флавоны и бифлавоны (аментофлавоны, гинкгетин, изогинкгетин), катехины, процианидины; тритерпены (стероиды, фитостеролы), каротиноиды, полипренолы, летучие терпены, органические кислоты, в т.ч. гинкголиевая кислота, воска, липиды .

Установлено, что основными компонентами химического состава листьев гинкго двулопастного, обеспечивающими их фармакологическую активность, являются флавоновые гликозиды и терпеновые лактоны. Экстракт гинкго активизирует кровообращение в первую очередь, на уровне артериол и капилляров, уменьшая капиллярную проницаемость, и, следовательно, формирование отека. Особенностью препаратов гинкго является их способность повышать венозный тонус. В результате улучшаются приток и отток крови в тканях, улучшается питание нервных клеток. Экстракт гинкго билоба также нормализует реологические свойства крови, стабилизируя мембраны эритроцитов и угнетая факторы агрегации тромбоцитов, что выражается в наличии антитромботического эффекта [12-18].

Целью нашего исследования явилась разработка технологии и биофармацевтические исследования мази купирующей болевой синдром, с противоотечным действием, с максимально быстрым эффектом, на основе лидокаина с диметилсульфоксидом и жидким экстрактом гинкго билоба листьев.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектом исследования стали лидокаин, в качестве основного действующего вещества, жидкий экстракт гинкго билоба листьев, диметилсульфоксид, широко используемый в технологии мягких лекарственных форм.

На фармацевтическом рынке страны, в настоящее время, не так много препаратов с анестезирующими противоотечным действием. А в комбинации диметилсульфоксид + лидокаин +экстракт гинкго билоба, суммарно обладающими широким спектром воздействия на организм человека, для оказания противовоспалительного эффекта и купирования болевого

синдрома и вовсе отсутствуют, чем подтверждается актуальность наших исследований [4,19].

Результаты исследования: нами было разработано несколько составов мазей. Выбор основ, осуществляли с учетом физико - химических свойств ингредиентов входящих в состав прописи. В качестве основообразующих и вспомогательных веществ использовали: ПЭГ-400, ПЭГ-1500, Пэг-4000, глицерин, ланолин, вазелин, метилцеллюлоза, эмульгатор Т2 [20].

Было разработано 7 составов мазей, на основании реологических характеристик, выбор остановили на образцах мазей №1 и №2.

Изучили кинетику высвобождения лидокаина из исследуемых образцов мазей. Исследования по выбору наиболее оптимальной основы проводили методом сравнения показателей газо-жидкостной хроматографии (ГЖХ), в плазме крови подопытных крыс, после термостатирования при $t=50\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Таблица №1.

Составы мазевых композиций.

№ Образца	Состав
1.	ПЭГ 400-10 мл ПЭГ 4000- 5 г Лидокаин-2.5 мл Диметилсульфоксид- 2.5 мл Экстракт гинкго билоба-5.0 мл
2.	ПЭГ 400-10 мл ПЭГ 1500-5 г Лидокаин-2.5 мл Диметилсульфоксид-2.5 мл Экстракт гинкго билоба-5.0 мл
3.	Аэросил-15 г Лидокаин-2.5 мл Диметилсульфоксид-2.5 мл Экстракт гинкго билоба-5.0 мл
4.	ПЭГ 1500-4 г Эмульгатор №1-1 г Диметилсульфоксид-2.5 мл Лидокаин-2.5 мл Экстракт гинкго билоба-5.0 мл
5.	Лидокаин-2.5 мл Диметилсульфоксид-2.5 мл Ланолин Вазелин Эмульгатор Т2 Экстракт гинкго билоба-5.0 мл
6.	ПЭГ 400-5 мл Глицерин-2 мл ПЭГ 1500-3 г Лидокаин-2.5 мл Экстракт гинкго билоба-5.0 мл Диметилсульфоксид-2.5 мл
7.	Метилцеллюлоза - 2.5 г Вода -15 мл Лидокаин - 5.0 мл Экстракт гинкго билоба-5.0 мл Диметилсульфоксид-2.5 мл

К 10 мл исследуемого объекта добавляли 3 мл 50% раствора ТХУ и сульфат аммония до насыщения, после термостатирования при $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 15 минут полученный осадок отфильтровывали, к фильтрату добавляли 2 М раствор гидроксида натрия до $\text{pH}=10$ и экстрагировали трижды по 10 мл насыщенным водой *n*-бутанолом. Бутанольный экстракт подвергают реэкстракции. Очищенное таким образом и подщелоченное до $\text{pH}=10$ водное извлечение трижды экстрагировали хлороформом порциями по 10 мл. В выпарительной чашке испаряли хлороформ до сухого остатка лидокаина. Сухой остаток растворяли в 1 мл этанола.

Результаты количественного определения лидокаина в исследуемой мази представлены на рисунке 1.

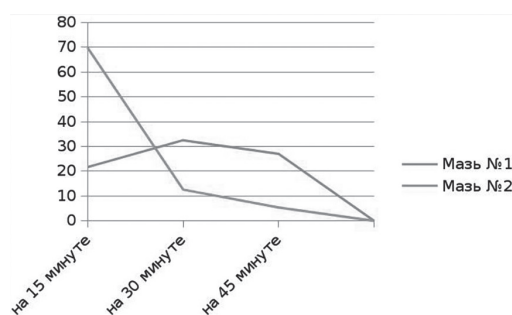


Рис. 1. Результаты количественного определения лидокаина в плазме крови.

Изучив показатели ГЖХ можно сделать вывод, что при использовании образца мази №2 уже спустя 15 минут после нанесения на кожу подопытных крыс, концентрация содержания лидокаина в крови больше в 3 раза – 69.85%, чем из образца мази №1 – 21.65%. Но вместе с тем, у образца №2 уже к 30 минуте резко снижается концентрация содержания лидокаина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенные биофармацевтические исследования, подтверждают целесообразность использования мази №2, для купирования острого болевого синдрома и снятия отека, при ушибах и травмах мягких тканей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ушибы: виды, симптомы и лечение. Режим доступа: <http://lekhar.ru/simptomy/kozha/ushiby/> (дата обращения 25.09.2017).
2. Башкиров В. Ф. Возникновение и лечение травм у спортсменов. Москва, Физкультура и спорт, 1981, 224 с.
3. Левин О. С. //Consilium Medicum. 2007. Т.9. №2. С. 22-27.

Огай М. А., Ковтун Е. В., Чахирова А. А., Степанова Э. Ф., Нам Н. Л., Беленова А. С., Ижагаева С. Г., Сливкин А. И.

4. Травмы, встречающиеся при занятиях баскетболом. Режим доступа: <https://bibliofond.ru/view.aspx?id> (дата обращения 25.09.2017)

5. Государственный реестр лекарственных средств Минздрава России. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/> (дата обращения 12.10.16)

6. Регистр лекарственных средств России. <https://www.rlsnet.ru> (дата обращения 18.10.16)

7. Сернов Л.Н., Гацура В.В. Москва, Всероссийский научный центр по безопасности биологически активных веществ, 2000, 79 с.

8. Barden J, Derry S, McQuay H, Moore R. // *Cochrane Database Syst Rev* 2009. №4.

9. Cassuto J, Sinclair R, Bonderovic M. // *Acta Anesthesiol Scand*. 2006. V. 50, pp. 265-282.

10. Aslaksen PM, Zwarg ML, Eilertsen HI, Gorecka MM, Bjørkedal E. // *Pain*. 2015. V. 156(1), pp.39-46.

11. ГФ XIII издание Режим доступа: <http://pharmacopoeia.ru/gosudarstvennaya-farmakopeya-xiii-online-gf-13online> (дата обращения 16.11.2017).

12. Вайс Р. Ф. Финтельманн Ф. Фитотерапия. Руководство. Москва, Медицина, 2004, 552 с.

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России

Огай М. А., профессор кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии; г. Пятигорск, пр-т Калинина, 11

E-mail: marinfarm@yandex.ru

Ковтун Е. В., кандидат фармацевтических наук, старший преподаватель кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии

E-mail: elena.f.73@mail.ru

Чахирова А. А., кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии

E-mail: annachaxirova@gmail.com

Степанова Э. Ф., доктор фармацевтических наук, профессор кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии

E-mail: efstepanova@yandex.ru

Российский Государственный Аграрный Университет -МСХА имени К.А.Тимирязева;

Нам Н. Л., кандидат химических наук, доцент кафедры химии

E-mail: namnl@rambler.ru

13. Dartigues JF, Grasset L, Helmer C, Féart C, Letenneur L, Jacqmin-Gadda H, Joly P, Amieva H. // *J Prev Alzheimers Dis*. 2017. V.4, pp 16-20.

14. Катунина, Е.А. // *Неврология и ревматология*. 2013. № 2. С. 53-57.

15. American Herbal Pharmacopoeia and Therapeutic Compendium. Ginkgo leaf. Ginkgo leaf dry extract. Standards of analysis, quality control and therapeutics. 2003.

16. M. Ren, S. Yang, J. Li, Y. Hu, Z. Ren, S. Ren//*Endocrine*. 2013. V. 43, pp. 360-369.

17. E. Yirmibesoglu, E. Karahacioglu, D. Kilic, N. Lortlar, G. Akbulut, S. Omeroglu // *Clin Exp Dermatol*. 2012. V 37, pp.387-394.

18. Кисилева А.Н., Стрелычева К.А.,Коган Е.Г., Шаталова М.Э., Васильева О.В., Кордина О.В., Гершунина О.Ю. // *Смоленский медицинский альманах*. 2017. №1. С. 220-223.

19. Lanas A., Tornero J, Zamorano J. // *Ann Rheum Dis*. 2010. V. 69, pp. 1453-1458.

20. Марченко Л.Г., Русак А.В., Смахова И.Е. *Технология мягких лекарственных форм*. Санкт Петербург, СпецЛит, 2004, 172 с.

PMFI-branch of fgbou in the Volga State Ministry of health of Russia

Ogay M. A., professor of the Department of pharmaceutical technology with a course of medical biotechnology; Pyatigorsk, pr-t Kalinina, 11

E-mail: marinfarm@yandex.ru

Kovtun E. V., PhD, senior teacher of the Department of Pharmaceutical Technology with a course in Medical Biotechnology

E-mail: elena.f.73@mail.ru

Chakhirova A. A., PhD., Associate Professor, Department of Pharmaceutical Technology with a course in Medical Biotechnology

E-mail: annachaxirova@gmail.com

Stepanova E. F., Full Professor of the Department of Pharmaceutical Technology with a Course in Medical Biotechnology

E-mail: efstepanova@yandex.ru

Russian State Agrarian University – Moscow Timiryazev Agricultural Academy

Nam N.L., PhD., Associate Professor, Department of Chemistry

E-mail: namnl@rambler.ru

ФГБОУ ВО ВГУ

Сливкин А. И., заведующий кафедрой фармацевтической химии и фармацевтической технологии

E-mail: slivkin@pharm.vsu.ru

Voronezh state University

Slivkin A. I., head of Department of pharmaceutical chemistry and pharmaceutical technology

E-mail: slivkin@pharm.vsu.ru

Беленова А. С., ассистент кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии

E-mail: alenca198322@mail.ru

Belenova A. S., Assistant head of Department of pharmaceutical chemistry and pharmaceutical technology

E-mail: alenca198322@mail.ru

ФГБОУ ВО ВолгГМУ

Ижагаева С. Г., ассистент кафедры управления и экономики фармации, медицинского и фармацевтического товароведения

E-mail: suriyat.777@yandex.ru

Volgograd State Medical University

Izhagayeva S. G. Assistant head of Department of management and economy of pharmacy, medical and pharmaceutical merchandizing

E-mail: suriyat.777@yandex.ru

DEVELOPMENT OF COMPOSITION AND RESEARCH OF MULTICOMPONENT OINTMENT OF THE REPAIR AND ANESTHETIC ACTION

M. A. Ogay¹, E. V. Kovtun¹, A. A. Chakhirova¹, E. F. Stepanova¹, N. L. Nam²,
A. S. Belenova³, S. G. Igagaeva⁴, A. I. Slivkin³

¹Pyatigorsky medico-pharmaceutical Institute - branch of FSBEI Wagga

²Russian State Agrarian University - MTAА named after K. A. Timiryazev

³Federal state budgetary educational institution of higher education "Voronezh state University"

⁴Federal state budgetary educational institution of higher education "Volgograd state medical University"

Abstract. Injuries of varying severity are not uncommon not only in sports, but also in everyday life. This is most often associated with pain and swelling caused by damage to the subcutaneous tissue, soft tissues, which is the first clinical sign that requires treatment. For mild elimination of these problems, external dosage forms are widely used, which can be applied to patients of different target groups. In addition, the use of drugs locally, to avoid unwanted side effects. In this regard, technological studies have been conducted, the composition of the mild dosage form of pain relief syndrome has been proposed. The possibility of the introduction of Ginkgo biloba extract liquid in the dosage form. Ginkgo extract activates blood circulation primarily at the level of arterioles and capillaries, reducing capillary permeability, and therefore the formation of edema. A feature of the action of Ginkgo is the ability to increase venous tone. As a result, improved blood flow and outflow in the tissues, improves nutrition of nerve cells. As an analgesic component, the possibility of using lidocaine, which is the most intensively studied drugs for local pain therapy, was studied. The analgesic effect of lidocaine has long been used in the treatment of neurogenic pain syndromes (in particular, parenterally or in the form of conductive anesthesia), since in neuropathic pain the main pathophysiological role is played by a violation of the function of sodium channels on the affected peripheral nerves, which leads to the emergence and persistence of pain. The choice of ointment bases was carried out taking into account the physical and chemical properties of the ingredients included in the recipe. The kinetics of the release of drugs from the studied samples of ointments was studied to select the optimal basis and achieve the therapeutic effect in the shortest possible time. In addition, the basis and components were selected taking into account consumer characteristics, namely, the dosage form was obtained at a fairly low cost.

Keywords: lidocaine, dimethylsulfoxide, ginkgo biloba, edema, pain syndrome, bruises, anesthesia.

REFERENCES

1. Ushiby: vidy. simptomy i lecheniye. Available at: <http://lekhar.ru/simptomy/kozha/ushiby/> (accessed 25 november 2017)

2. Bashkirov V. F. Vozniknoveniye i lecheniye travm u sportsmenov. Moskva, Fizkultura i sport, 1981, 224 p.

3. Levin O. S. //Consilium Medicum, 2007, V.9, №2. pp. 22-27.

4. Travmy, vstrechayushchiesya pri zanyatiyakh basketbolom. Available at: <https://bibliofond.ru/view.aspx?id> (accessed 25 november 2017)

Огай М. А., Ковтун Е. В., Чахирова А. А., Степанова Э. Ф., Нам Н. Л., Беленова А. С., Ижагаева С. Г., Сливкин А. И.

5. Gosudarstvennyy reyestr lekarstvennykh sredstv Minzdrava Rossii. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/> (accessed 12 october 2016)
6. Registr lekarstvennykh sredstv Rossii. Available at: <https://www.rlsnet.ru> (accessed 18 october 2016)
7. Sernov L.N., Gatsura V.V. Elementy eksperimentalnoy farmakologii .Moskva, Vserossiyskiy nauchnyy tsentr po bezopasnosti biologicheski aktivnykh veshchestv, 2000, 79 p.
8. Barden J, Derry S, McQuay H, Moore R., Cochrane Database Syst Rev, 2009, №4.
9. Cassuto J, Sinclair R, Bonderovic M., Acta Anesthesiol Scand, 2006, V. 50, pp. 265-282. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2006.00936>.
10. Aslaksen PM, Zwarg ML, Eilertsen HI, Gorecka MM, Bjørkedal E., Pain, 2015, V. 156(1), pp.39-46. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.pain.0000000000000000>
11. GF XIII izdaniye. Available at: <http://pharmacopoeia.ru/gosudarstvennaya-farmakopeya-xiii-online-gf-13online> (accessed 16 november 2017).
12. Vays R. F. Fintelmann F. Fitoterapiya. Rukovodstvo. Moskva. Meditsina, 2004, 552 p.
13. Dartigues JF, Grasset L, Helmer C, Féart C, Letenneur L, Jacqmin-Gadda H, Joly P., Amieva H. J Prev Alzheimers Dis, 2017, V.4, pp. 16-20. Available at: doi: 10.14283/jpad.2016.105.
14. Katunina. E.A. // Nevrologiya i revmatologiya, 2013, № 2, pp. 53-57.
15. American Herbal Pharmacopoeia and Therapeutic Compendium. Ginkgo leaf. Ginkgo leaf dry extract. Standards of analysis, quality control and therapeutics. 2003.
16. M. Ren, S. Yang, J. Li, Y. Hu, Z. Ren, S. Ren, Endocrine, 2013, V. 43, pp. 360-369.
17. E. Yirmibesoglu, E. Karahacioglu, D. Kilic, N. Lortlar, G. Akbulut, S. Omeroglu, Clin Exp Dermatol, 2012, V 37., pp.387-394.
18. Kisileva A.N., Strelycheva K.A., Kogan E.G., Shatalova M.E., Vasilyeva O.V., Kordina O.V., Gershunina O.Yu., Smolenskiy meditsinskiy almanakh, 2017, №1, pp. 220-223.
19. Lanasa A., Tornero J, Zamorano J., Ann Rheum Dis., 2010, V. 69, pp. 1453-1458.
20. Marchenko L.G., Rusak A.V., Smekhova I.E., Tekhnologiya myagkikh lekarstvennykh form, Sankt Peterburg. SpetsLit, 2004, 172 p.