

## БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СОЗДАНИЯ СУППОЗИТОРИЕВ С АНИЛОКАИНОМ

Алексеева И.В., Рюмина Т.Е., **Панцуркин В.И.**

*ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России, Пермь, Россия (614990, г. Пермь, ул. Полевая, 2), e-mail: irina2473@mail.ru*

---

Лекарственные средства, проявляющие местно анестезирующее и противовоспалительное действие, занимают одно из основных мест в лечении больных с проктологической патологией. В Пермской государственной фармацевтической академии осуществлен синтез местного анестетика анилокаина, ценным свойством которого является выраженное поверхностно анестезирующее действие, а также наличие противовоспалительной и умеренной антимикробной активности, чем он выгодно отличается от применяемых в медицинской практике других местных анестетиков. На основании проведенных технологических и биофармацевтических исследований на основе анилокаина разработан состав перспективной лекарственной формы полифункционального действия – суппозитория, с применением которых вводится новая технология лечения заболеваний прямой кишки. Разработанная форма способствует расширению ассортимента эффективных отечественных лекарственных средств. Суппозитории позволяют проводить терапию адекватно клиническому состоянию пациента, т.е. отвечают современным фармакотерапевтическим технологиям лечения заболеваний.

---

Ключевые слова: анилокаин, проктология, суппозитории.

## BIOPHARMACEUTICAL ASPECTS OF CREATING SUPPOSITORIES WITH ANILOKAIN

Alekseeva I.V., Ryumina T.E., **Pantsurkin V.I.**

*Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, e-mail: irina2473@mail.ru*

---

Medicines, showing locally anesthetic and anti-inflammatory action, level occupy one of the main places in the treatment of proctologic diseases. In the Perm state pharmaceutical Academy synthesis of local anesthetic anilokaine, valuable property which is expressed surface anaesthesia action, as well as the availability of anti-inflammatory and moderate antimicrobial activity than it favorably differs from those used in medical practice of other local anesthetics. On the basis of technological and biopharmaceutical studies on the basis of anilokain the composition of promising drug form of multifunctional actions - suppositories, using which introduced a new technology of treatment of diseases of the rectum. Developed form contributes to the expansion of the range of effective domestic medicines. Suppositories allow therapy adequately clinical condition of the patient, i.e. the reply given to modern drug technology of treatment of diseases.

---

Keywords: anilokain, proctology, suppository.

Анализ отечественной и зарубежной литературы свидетельствует о том, что проктологическая патология становится одной из главных медико-социальных проблем как в мире, так и в нашей стране. Установлено, что более 1/3 проктологических больных получают неадекватное лечение, что увеличивает число осложнений и количество посещений к врачам, а также возрастание сроков нетрудоспособности [2]. Стремительному развитию проктологической патологии способствуют известные факторы риска: стрессы, неправильное питание, малоподвижный образ жизни, сидячая работа или, наоборот, чрезмерная физическая нагрузка. Несмотря на то что среди методов лечения в проктологии преобладают хирургические, многие формы геморроя и проктита нуждаются в консервативной медикаментозной терапии. Практическое здравоохранение в недостаточной мере обеспечено эффективными отечественными местно анестезирующими, противовоспалительными и ранозаживляющими пре-

паратами данной направленности, а применяемые средства порой имеют ряд серьезных побочных эффектов. Поэтому поиск препаратов, синтезированных или полученных из отечественного сырья, обладающих полифункциональностью действия и лишенных побочных эффектов, имеет большое практическое значение.

С этой точки зрения интерес представляет высокоэффективный отечественный местный анестетик анилокаин, синтез которого осуществлен в Пермской государственной фармацевтической академии [5]. Как лекарственное средство анилокаин зарегистрирован (рег. номер 97/292/2) приказом министра здравоохранения РФ № 292 от 3.10.1997 года и внесен в Государственный реестр лекарственных средств России. Анилокаин обладает рядом значительных преимуществ по сравнению с имеющимися анестетиками – обладает выраженным анестезирующим действием, а также противовоспалительной и умеренной антимикробной активностью [6]. Препарат относительно малотоксичен и имеет достаточную широту терапевтического действия. Такое сочетание комплекса проявляемых фармакологических свойств наиболее ценно для разработки на его основе лекарственных форм (ЛФ), в частности суппозиторий, применение которых позволяет снизить уровень аллергических реакций, пролонгировать лечебный эффект, особенно в очаге воспаления, увеличить скорость всасывания лекарственного средства (ЛС) и в некоторых случаях снизить дозу.

Целью настоящих исследований явилось создание на основе комплекса технологических, биофармацевтических, физико-химических и химических исследований эффективных и стабильных суппозиторий анилокаина, обладающих полифакторным воздействием на воспалительные процессы при проктологической патологии.

**Материалы и методы исследований.** В процессе исследований и разработки оптимальных составов суппозиторий использовали лекарственные средства и вспомогательные вещества, разрешенные к медицинскому применению и отвечающие требованиям действующей нормативной документации: анилокаин (ВФС 42-2846-97), твердый жир (ФС 42-3466-97), витепсол марок Н-15 и W-35 (НД 42-9584-88), ПЭО-400 (ТУ 2483-167-05757587-2000), ПЭО-1500 (ТУ 2483-166-05757587-2000 с изм. 1), ПЭО-4000 (ТУ 2483-166-05757587-2000 с изм. 1), глицерин (ФС 42-2202-99), эмульгатор твердый-2 (Т-2) (ТУ 18 07/05-75), эмульгатор № 1 (ФС 42-2121-92), моноглицериды дистиллированные твердые (МГД-94) (ТУ 10-1197-95).

Суппозитории оценивали по следующим критериям: средняя масса, время полной деформации (суппозитории на гидрофобной основе), время растворения (суппозитории на гидрофильных основах), температура плавления гидрофобных основ, определение кислотного и йодного числа гидрофобных суппозиторных основ и определение рН водного раствора [3; 4], перекисного числа, температуры затвердевания суппозиторных основ.

Для выбора основообразующих компонентов и изучения кинетики высвобождения ЛС из суппозиторий использовали *метод равновесного диализа* через полупроницаемую мембрану по Кривчинскому [7]. Модельной средой для проведения диализа служил фосфатно-боратный буфер с pH=7,8. Концентрацию анилокаина в пробах диализата определяли экстракционным титрованием 0,005 М раствором натрия лаурилсульфата.

Кинетическое исследование процесса высвобождения анилокаина проводили *кондуктометрическим методом* [1].

### Результаты исследований и их обсуждение

Основным этапом при создании новой ЛФ и совершенствовании их производства является отбор фармацевтических факторов, т.к. путем их регулирования возможно изменять фармакокинетические параметры, биологическую доступность и фармакологические эффекты. Как показала практика, наибольшее влияние на указанные свойства оказывают вспомогательные вещества. С целью установления потенциальных носителей для суппозиторий на первом этапе исследования изучено 57 композиций, представляющих собой различные сочетания гидрофобных, гидрофильных и дифильных основ в сочетании с поверхностно-активными веществами. После проведенной первоначальной оценки основ и определения физико-химических и структурно-механических характеристик: внешнего вида (отсутствие вкраплений, отсутствие расслоений, однородность на срезе), времени полной деформации (для гидрофобных основ) или времени растворения (для гидрофильных основ), температуры плавления, температуры затвердевания - удовлетворяющих всем этим показателям оказалось 35 композиций.

С использованием основ, приведенных в табл. 1, готовили суппозитории методом выливания. Концентрация анилокаина составила 5%.

Таблица 1. Составы суппозиторных основ

№ п/п	Твердый жир	Витепсол W-35	Моноглицериды дистил. твердые	Эмульг. № 1	Эмульг. Т-2	ПЭО-1500	ПЭО-400	ПЭО-4000
1	99		1					
2	97		3					
3	95		5					
4	93		7					
5	90		10					
6	99			1				
7	98			2				
8	97			3				
9	95			5				
10	93			7				
11	99				1			
12	97				3			
13	95				5			
14	93				7			
15		98	2					
16		97	3					

17		95	5					
18		93	7					
19		99		1				
20		98		2				
21		97		3				
22		95		5				
23		93		7				
24		90		10				
25		99			1			
26		98			2			
27		97			3			
28		95			5			
29		93			7			
30		90			10			
31						90	10	
32						80	20	
33						95	5	
34						100		
35						70	10	20

При разработке состава суппозиторий исследовали влияние основ и ПАВ на высвобождение анилокаина по схеме двухфакторного дисперсионного анализа с повторными опытами. Параметром оптимизации избрали концентрацию высвободившегося анилокаина в течение 60 минут. Высвобождение вещества изучали методом равновесного диализа через полупроницаемую мембрану. При постановке эксперимента рассчитанное количество основы расплавляли на водяной бане, вносили 3% ПАВ от общей массы, вводили раствор анилокаина, перемешивали смесь до образования однородной массы. Полученную массу разливали в охлажденные суппозиторные формы.

Изучаемые факторы обозначали:

А – суппозиторные основы:  $a_1$  – твердый жир,  $a_2$  – витепсол W-35,  $a_3$  – полиэтиленоксидная основа, состоящая из 80% ПЭО-1500 и 20% ПЭО-400,  $a_4$  – полиэтиленоксидная основа, состоящая из 20% ПЭО-4000, 70% ПЭО-1500 и 10% ПЭО-400;

В – ПАВ:  $b_1$  – эмульгатор № 1,  $b_2$  – эмульгатор Т-2,  $b_3$  – моноглицериды дистиллированные,  $b_4$  – без поверхностно-активных веществ (ПАВ).

При дисперсионном анализе полученных данных выявлено, что все изучаемые факторы существенно влияют на высвобождаемость анилокаина ( $F_{\text{эксп}} > F_{\text{табл}}$ ).

Выявленные с помощью множественного критерия Дункана различия средних величин показали, что лучшими суппозиторными композициями являются: Витепсол W-35 без ПАВ и полиэтиленоксидная основа, состоящая из 20% ПЭО-4000, 70% ПЭО-1500 и 10% ПЭО-400. Поскольку Витепсол W-35 является импортруемой основой для дальнейших исследований, выбраны композиции, компоненты которых имеют отечественную сырьевую базу и широко используются на фармацевтических производствах:

1. ПЭО-400 20%, ПЭО-1500 80%;

2. ПЭО-400 10%, ПЭО-1500 70%, ПЭО-4000 20%.

Параллельно выбор суппозиторной основы проводили кондуктометрическим методом анализа. Опыты проводили при температуре 37 °С до полного растворения суппозитория, измеряя удельную электропроводимость через определенные промежутки времени. По полученным данным строили кривые растворения суппозитория, которые показали, что при равных условиях проведения эксперимента значение удельной электропроводимости возрастает для обеих основ, т.е. увеличивается количество высвобождаемых ионов ЛВ в воду (рисунок 1).

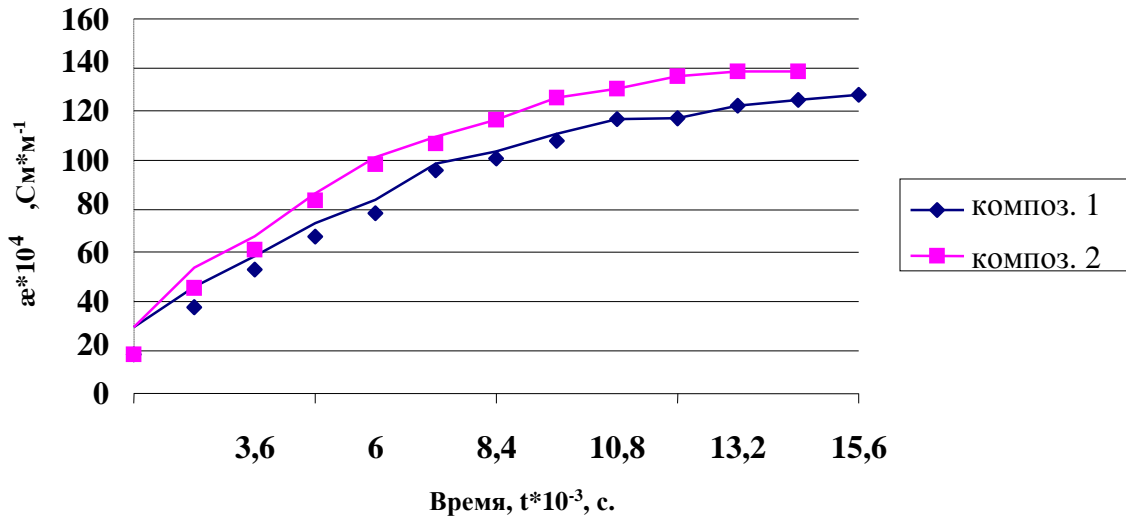


Рисунок 1. Зависимость удельной электропроводимости от времени для различных основ

На первоначальном этапе изучали скорость растворения суппозитория как с анилокаином, так и без него. Процесс растворения суппозитория протекает в две стадии: первая – это взаимодействие суппозитория с растворителем, которая завершается образованием вокруг них насыщенного раствора; вторая – завершение растворения и отвод растворенного вещества в раствор путем диффузии. Влияние диффузии на кинетику процесса стремились исключить путем перемешивания, что приводило к уменьшению толщины диффузионного слоя и возрастанию константы скорости диффузии. Как следует из рис. 1, высвобождение анилокаина происходит несколько быстрее из композиции № 2.

Параллельно изучен процесс растворения суппозитория без перемешивания, т.е. в данном случае диффузию не исключали. Эксперименты показали, что и в данном случае суппозитории состава № 2 также растворяются быстрее. Время растворения возросло, но закономерность осталась прежней.

На основании теста растворения строили график зависимости изменения массы от времени (рисунок 2), из которого видно, что растворение суппозитория происходит посте-

пенно без каких-либо скачков и без предварительного видимого набухания. Время растворения составляет 27 минут.

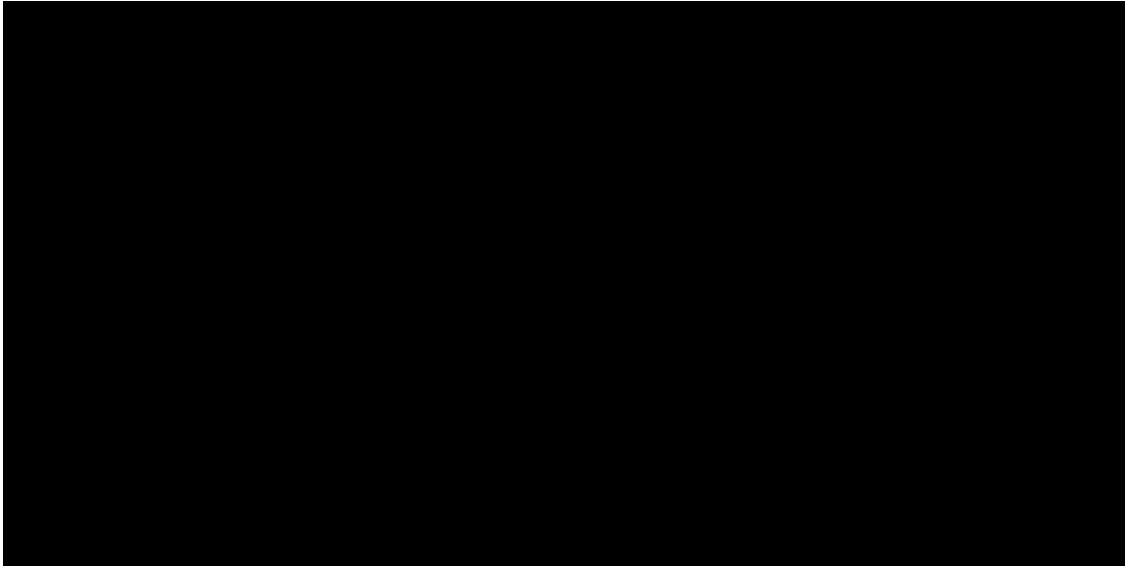


Рисунок 2. Зависимость изменения массы суппозитория от времени в процессе растворения

При использовании кондуктометрического метода исследования определяли порядок реакции и константы скорости релиза. Для этого использовали графический метод. В нашем случае зависимость была линейная в координатах  $\ln(\alpha_{\max} - \alpha_i) = f(t_i)$  ( $\alpha_{\max}$  – максимальная удельная электропроводимость при полном растворении суппозитория;  $\alpha_i$  – удельная электропроводимость в данный момент времени), что соответствовало реакции первого порядка.

На базе полученных экспериментальных данных графически определены константы скорости растворения (рисунок 3).

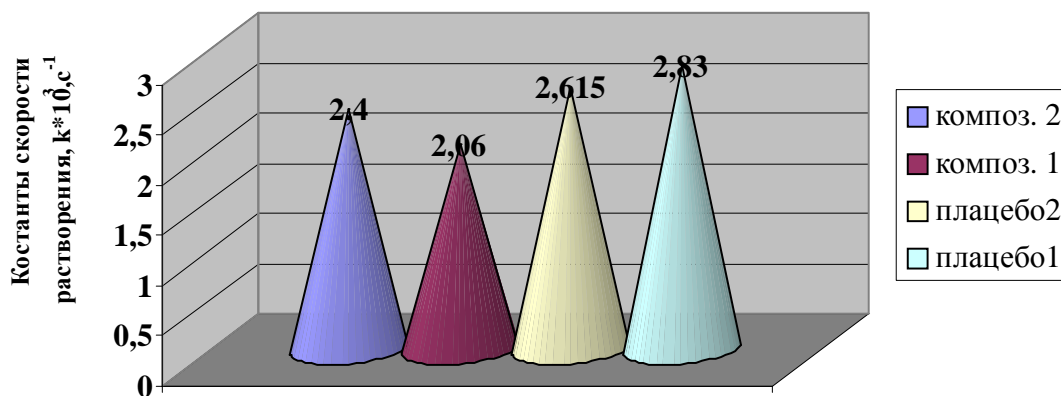


Рисунок 3. Константы скорости релиза

Из рисунка 3 видно, что добавление в основу ПЭО-4000 незначительно увеличивает растворимость суппозитория с анилокаином, что выражается в увеличении констант растворения.

На основании экспериментальных данных построен график зависимости скорости растворения суппозитория от времени (дифференциальная кривая растворения)  $\dot{x}=f(t)$ , из которого следует, что скорость их растворения уменьшается, т.к. процесс растворения гетерогенный и с течением времени уменьшается площадь межфазной поверхности (рисунок 4).

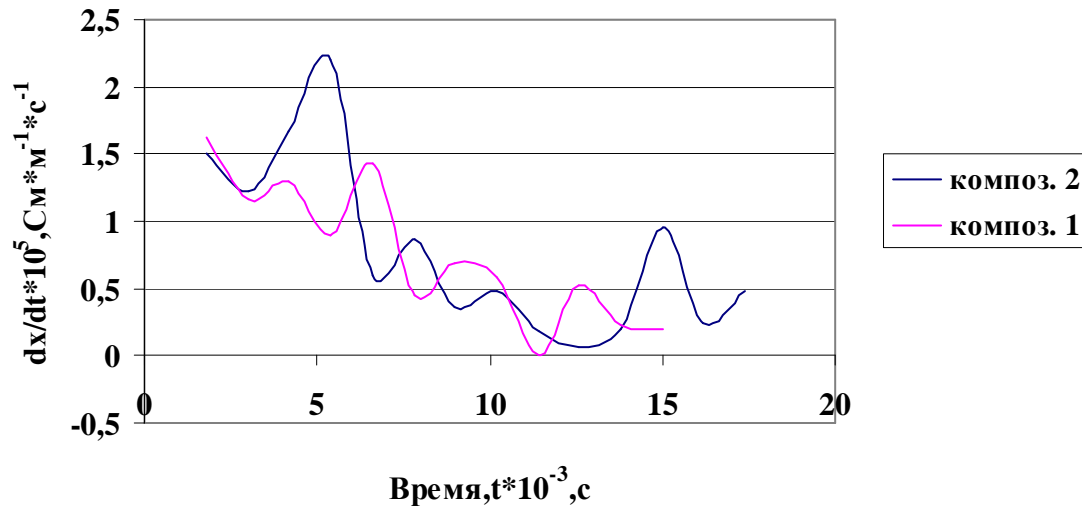


Рисунок 4. Зависимость скорости растворения суппозитория от времени

Данные исследований показали, что из двух композиций основ наиболее предпочтительно использование композиции № 2, так как растворение суппозитория и высвобождение действующего вещества в этом случае происходит с более высокой скоростью. Следует отметить, что суппозитории на основе композиции № 1 под воздействием комнатной температуры становятся пластичными, что создает определенные неудобства при введении суппозитория в патологические полости.

С учетом общих закономерностей для суппозитория на выбранных основах разработаны технологические схемы производства.

Оценку качества суппозитория проводили согласно основным положениям статьи ГФ XI изд.

Внешний вид: суппозитории правильной и одинаковой торпедообразной формы, достаточной твердости, обеспечивающей удобство введения, белого цвета, со слабым характерным запахом анилокаина. Отсутствие вкраплений, определяемых визуально на срезе, свидетельствует об однородности суппозитория.

Средняя масса суппозитория на гидрофильной основе (состав № 1) составила  $2,25 \pm 0,11$  г, суппозитория на гидрофобной основе (состав № 2) составила  $1,99 \pm 0,34$  г, отклонения в массе находятся в пределах  $\pm 5\%$ .

Время растворения для суппозитория на гидрофильной основе составило  $23,76 \pm 0,47$  мин, а время полной деформации для суппозитория на гидрофобной основе соответствует

3,15±0,07 мин, что удовлетворяет требованиям ГФ XI (не более 1 часа и 15 мин соответственно).

### **Выводы**

На основании комплекса технологических, биофармацевтических, физико-химических и химических исследований экспериментально обоснованы состав и технология суппозиторий с анилокаином.

### **Список литературы**

1. Алексеева И.В. Биофармацевтические исследования биорастворимых лекарственных пленок с анилокаином / И.В. Алексеева, Т.Е. Рюмина, В.И. Панцуркин, Т.Ф. Одегова // Химико-фармацевтический журнал. – 2007. - № 9.- С. 49-52.
2. Воробьев Г.И. Геморрой / Г.И. Воробьев, Ю.А. Шелыгин, Л.А. Благодарный. - М. : Митра-Пресс, 2002. - 192 с.
3. Государственная фармакопея СССР: Вып. 1. Общие методы анализа / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. - М. : Медицина, 1987. - 336 с.
4. Государственная Фармакопея РФ. – 12-е изд. – М. : Научный центр экспертиз средств медицинского применения, 2008. – Ч. 1. – 704 с.
5. Патент РФ № 1146989, 07.04.1994.
6. Патент РФ № 2139050, 10.10.99.
7. Krowczynski L.S. Goawej Badon naukowych w dziedzinie technologii postaci lecu (1972-1982) // Farm. Pol. - 1984. - Vol. 40, № 1. - P. 21-26.

### **Рецензенты:**

Солонина А.В., д.фарм.н., профессор, зав. кафедрой управления и экономики фармации, Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Пермь.

Хомов Ю.А., д.фарм.н., профессор кафедры фармацевтической химии ФДПО и ФЗО, Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Пермь.