УДК 615.211.45:547.466(043.3)

СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ ВНЕДРЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ АНИЛОКАИНА В МЕДИЦИНСКУЮ ПРАКТИКУ

Алексеева И.В., Панцуркин В.И.

ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России, Пермь, Пермь, e-mail: irina2473@mail.ru

В настоящее время появилась возможность более успешно лечить раневые и воспалительные процессы, используя в составах лекарственных форм высокоэффективный отечественный местный анестетик анилокаин, синтез которого осуществлен в Пермской государственной фармацевтической академии. Ценным свойством анилокаина является выраженное поверхностноанестезирующее действие, а также наличие противовоспалительной и умеренной антимикробной активности, чем он выгодно отличается от применяемых в медицинской практике других местных анестетиков. Для обоснования составов и технологии лекарственных форм анилокаина для наружного применения проведен комплекс технологических, физико-химических, биофармацевтических и фармакологических исследований. Проведенные доклинические и клинические исследования анилокаина в разнообразных лекарственных формах показали его высокую терапевтическую эффективность. Результаты, полученные в ходе экспериментальных исследований, свидетельствуют о возможности и перспективности использования предложенных лекарственных форм для лечения раневых и воспалительных процессов.

Ключевые слова: местные анестетики, анилокаин, мази, суппозитории, пленки лекарственные

STATE AND PROSPECTS OF INTRODUCTION OF MEDICINAL FORMS ANILOCAINE IN MEDICAL PRACTICE

Alekseeva I.V., Pantsurkin V.I.

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

Now there was a possibility of more to successfully treat the wound and inflammatory processes, using combinations of medicinal forms a highly effective domestic local anesthetic anilocain, the synthesis of which is carried out in the Perm state pharmaceutical Academy. Valuable property anilocaine 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. To justify the compositions and the technology of medicinal forms anilocaine for external use a complex of technological, chemical, physical, biopharmaceutical and pharmaceutical research. Conducted preclinical and clinical studies anilocaine in a variety of medicinal forms and demonstrated its high therapeutic efficacy. The results obtained in the pilot study, indicate the possibility and prospects of usage of the offered medicinal forms to treat trauma, and inflammatory processes.

Keywords: local anaesthetics, anilocain, ointments, suppositories, films medicinal

Основная задача отечественной фармацевтической промышленности – обеспечение населения страны не только недорогими и качественными препаратами для лечения особо значимых заболеваний, но и инновационными лекарственными средствами, разработанными и произведенными в России в соответствии с самыми высокими международными стандартами [5].

Несмотря на обилие имеющихся на фармацевтическом рынке медикаментозных средств для местного лечения раневых и воспалительных процессов приходится констатировать, что желаемая степень терапевтического эффекта до сих пор не достигнута. Решению этой задачи, с нашей точки зрения, будет способствовать внедрение в широкую медицинскую практику отечественного анестетика анилокаина, синтез и первичная фармакологическая оценка которого осуществлены в Пермской государственной фармацевтической академии (ПГФА) [7]. Как лекарственное средство анилокаин зарегистрирован (рег. номер 97/292/2) приказом Минздрава РФ № 292 от 3.10.1997 года и внесен в Государственный реестр лекарственных средств России. Он обладает выраженной активностью при всех видах анестезии, превосходя по эффективности тримекаин. Анилокаин в 1,5 раза менее токсичен, чем лидокаин, характеризуется отсутствием отрицательного влияния на дыхание, кровообращение и ЦНС. Ценным свойством анилокаина является выраженное поверхностноанестезирующее действие, а также наличие противовоспалительной и умеренной антимикробной активности, чем он выгодно отличается от применяемых в медицинской практике других местных анестетиков [8]. В связи с этим разработка на его основе лекарственных форм местноанестезирующего и противовоспалительного действия наружного применения для лечения раневых и воспалительных процессов различной этиологии представляется целесообразной.

Цель работы – создание на основе комплекса исследований эффективных и стабильных лекарственных форм анилокаина

для наружного применения, обладающих полифакторным воздействием на раневые и воспалительные процессы.

Ежегодно в Российской Федерации регистрируются более 12 млн больных с раневыми и воспалительными процессами различной этиологии [4], из них у 15 тыс. больных развиваются тяжелые осложнения. Неотъемлемое место в терапии раневых повреждений занимают средства в виде мазевых аппликаций, составляющих в настоящее время 80% среди готовых дерматологических ЛФ. Их отличает удобство применения, простота изготовления, дешевизна, что имеет немаловажное значение. Практическая медицина на сегодняшний день располагает целым рядом лекарственных препаратов для местного воздействия на I фазу раневого процесса. В то же время ассортимент отечественных препаратов, применяемых для лечения II фазы раневого процесса, весьма ограничен и представлен комбинированными мазями на регулируемой осмотической основе метилдиоксилином и стрептонитолом. К недостаткам данных мазей относится отсутствие в их составе местноанестезирующего компонента, а также наличие стрептоцида с известной антибиотикорезистентностью к нему микроорганизмов. Исходя из современных требований комплексного (обезболивающего, противовоспалительного, ранозаживляющего, антимикробного) действия на рану, а также с учетом реологических характеристик, биологической доступности, умеренной осмотической активности и способности сохранять стабильность в процессе хранения, предложены мазь «Анилкам» на гидрофильной основе и мазь «Аникол» для лечения ран II фазы на эмульсионной основе. Из действующих активных компонентов помимо анилокаина в состав мази «Анилкам» входит диоксидин, проявляющий высокую антимикробную активность, в состав мази «Аникол» – димексид, усиливающий фармакологическое действие анестетика.

Проведенные доклинические исследования мази «Анилкам» показали, что предложенная композиция обладает полифакторным действием на гнойно-воспалительные процессы кожи и слизистых оболочек: обезболивающим, противовоспалительным, антимикробным и является осмотически активной. По эффективности мазь «Анилкам» не уступает мази «Левосин» и имеет более выраженное ранозаживляющее действие, что выражается в сокращении сроков заживления, эпителизации и формирования зрелой волокнистой соединительной ткани типичного гистологического строения в зоне раневого дефекта. Мазь «Анилкам» прошла этап экспертизы возможности безопасного ее применения. В настоящее время решается вопрос о разрешении на проведение клинических исследований.

Доклинические исследования мази «Аникол» подтвердили ее высокую эффективность. На основании отчета по доклиническим исследованиям и сводного отчета по клиническим исследованиям мазь «Аникол» рекомендована для применения в медицинской практике в качестве местноанестезирующего, противовоспалительного и репаративного средства.

Клинические исследования мази «Аникол» проведены в следующих лечебных учреждениях: Военно-медицинской академии (г. С-Петербург); Главном военном клиническом госпитале им. акад. Н.Н. Бурденко; Пермской государственной медицинской академии; Российском государственном медицинском университете, на кафедре общей хирургии (Медсанчасть № 1 АМО ЗИЛ, г. Москва); Ижевской государственной медицинской академии; городской больнице № 2 (г. Тольятти), отделении сердечно-сосудистой хирургии; на кафедрах и отделениях неврологии, хирургической и терапевтической стоматологии, оториноларингологии, акушерства и гинекологии медицинской академии и ОКБ г. Перми; хирургическом отделении медсанчасти № 7 г. Перми; на врачебном здравпункте ООО «ПермТрансГаз».

В ходе исследования установлено, что при применении мази «Аникол» наблюдаются выраженные репаративные процессы в ране, уменьшается экссудация, заживление поверхностных ожоговых и гранулирующих ран происходит на 2–5 суток быстрее, чем в контрольных ранах, что выражается в значительном экономическом эффекте лечения больных. Все пролеченные больные отмечают выраженный анальгетический эффект, наступающий в ближайшее время после перевязки с применением мази. Препарат практически не вызывал никаких побочных эффектов, местных и общих аллергических реакций. Мазь легкопластична, удобна в применении, легко наносится и хорошо удерживается на ране.

Проведенные исследования позволяют рекомендовать мазь «Аникол» для лечения ран во II фазе раневого процесса после вскрытия абсцессов, флегмон, нагноившихся гематом и атером, фурункулов, карбункулов, трофических язв, пролежней и нагноившихся ран, ожогов I–III А, III Б

ст., для подготовки гранулирующих ран к аутодермопластике, проктологических заболеваниях. Применение мази «Аникол» у больных с трофическими язвами нижних конечностей позволяет значительно ускорить их заживление на фоне выраженного местного обезболивающего, а также противовоспалительного эффектов и уменьшить вероятность аллергических осложнений [1].

Мазь «Аникол» характеризуется проявлением более выраженного местного обезболивающего эффекта, отсутствием местных аллергических реакций, что имеет место при применении мази «Левомеколь». Для мази «Аникол» характерна более выраженная способность усиливать регенерацию тканей, особенно у больных с относительной компенсацией кровообращения в нижних конечностях (больные диабетической ангиопатией и дистальной формой атеросклероза). Эпителизация при применении мази «Аникол» наступала через 2–3 недели, при применении мази «Левомеколь» – через 6–8 недель.

Эффективно применение мази в практике хирургической, терапевтической стоматологии, оториноларингологии, а также неврологии при болеизнуряющих заболеваниях.

Следует отметить, что мазь весьма проста по составу и, в то же время, эффективна по фармакологическому действию. Простота мази должна способствовать уменьшению ее стоимости и, следовательно, доступности для широких слоев населения. Помимо стационарных лечебных учреждений рекомендуется к широкому применению в поликлиниках, а также на фельдшерско-акушерских, медицинских пунктах.

Среди лекарственных форм важное место занимают суппозитории, т.к. их применение позволяет снизить уровень аллергических реакций, пролонгировать лечебный эффект, особенно в очаге воспаления, увеличить скорость всасывания лекарственного вещества и в некоторых случаях снизить дозу. Лекарственные средства, проявляющие местноанестезирующее и противовоспалительное действие, занимают одно из основных мест в лечении больных с проктологической патологией. По последним статистическим данным, в России из каждой тысячи человек 300 страдают различными заболеваниями толстой кишки, околопрямокишечной клетчатки и крестцово-копчиковой области. Насчитывается около 200 наименований болезней – от пресловутого геморроя и анальных трещин до онкологии. Многие из них являются причиной длительной нетрудоспособности и инвалидизации людей разного возраста [6]. Проктологические заболевания часто сопряжены с болевыми ощущениями, что приводит в конечном итоге к истощению коры головного мозга и способствует неблагоприятному результату лечения, а также возможному возникновению и развитию других различных заболеваний организма, поэтому проблема обезболивания в проктологии приобретает первостепенное значение. Применение наркотических обезболивающих средств типа промедола и морфина чревато различными осложнениями. Другие применяемые практикой отечественные лекарственные формы – свечи с новокаином, красавкой, «Анузол», «Неоанузол» – недостаточно эффективны. Составы суппозиториев многокомпонентны, обезболивающая активность их обусловлена анестезином. В целом активность анестезина невелика, что сказывается на использовании в практике повышенных его концентраций (до 20 %). Кроме анестезина в лечении проктологических заболеваний среди местных анестетиков применяются лидокаин (суппозитории «Проктозан») и тримекаин (суппозитории «Симетрид»), являющиеся в настоящее время импортными препаратами. Поэтому сочетание комплекса проявляемых фармакологических свойств анилокаина явилось основанием для разработки на его основе лекарственных форм суппозиториев как для экстемпорального изготовления, так и для промышленного производства.

Проведенные исследования по изучению влияния основообразующих веществ и ПАВ на скорость высвобождения действующего вещества показали, что для суппозиториев анилокаина промышленного производства предпочтительнее использовать гидрофильную основу (сплав ПЭО), для суппозиториев экстемпорального изготовления – гидрофобную. Для суппозиториев с анилокаином разработаны показатели качества: внешний вид, средняя масса, pH водного извлечения, время растворения или время полной деформации, подлинность, количественное определение, микробиологическая чистота. Показатели введены в НД на суппозитории, их апробация на экспериментальных сериях свидетельствует о соответствии ЛФ установленным требованиям [9].

Среди других лекарственных форм для наружного применения перспективными являются пролонгированные ЛФ полифункционального действия – пленки лекарственные, применяющиеся при лечении заболеваний и повреждений

покровных тканей в челюстно-лицевой области. Сравнительное изучение состояния стоматологической помощи за последние 5 лет свидетельствует о возрастающей потребности в полноценном лечении стоматологических заболеваний. Эффективным способом, используемым в стоматологии при лечении заболеваний слизистой оболочки полости рта (СОПР) и кожи, является аппликационная анестезия. Традиционно применяемые с этой целью лекарственные формы (мази, растворы, аэрозоли и т.д.) не решают полностью проблемы снятия воспаления и боли ввиду невозможности точного дозирования лекарственных средств, изменения их концентрации из-за разбавления слюнной жидкостью или раневым экссудатом, болезненности инъекций, неравномерности контакта тампона или мази с тканями, длительности лечения. С этой точки зрения использование пленок лекарственных (ПЛ) открыло новые возможности для лечения заболеваний в челюстно-лицевой области. Данная лекарственная форма по сравнению с традиционными имеет ряд преимуществ: выраженную биологическую доступность и пролонгирующий эффект, заметно сокращает сроки лечения, лучше переносится больными, уменьшает число процедур, обеспечивает точность дозирования лекарственных средств, что сводит к минимуму возможные побочные реакции, имеет длительный срок годности.

На основе анилокаина разработано несколько составов ПЛ: «Анил» (анилокаин), «Анилфур» (анилокаин + фурацилин), «Анилгек» (анилокаин + хлогексидина биглюконат) и «Анилдиокс» (анилокаин + диоксидин). В результате проведения исследований осуществлен отбор оптимальных матриц-носителей для ПЛ с анилокаином, определены их технологические параметры (толщина, время растворения, значение pH водного раствора, потеря массы при высушивании, паропроницаемость, механическая прочность на разрыв). Методом математического планирования выбраны композиции на основах Na КМЦ, Na альгинат и Натросол 250G. На основании биофармацевтических исследований установлено, что выбранные композиции обеспечивают максимальное высвобождение анилокаина, особенно на основе Натросол 250 G. Пленки на основе Na альгинат проявляют пролонгированное действие [3].

Экспериментально-клиническое исследование пленок лекарственных с анилокаином, проведенна в учреждениях стоматологического профиля г. Перми, показало:

✓ пленки обладают анальгезирующим эффектом, что отмечают больные уже в первые часы после операции;

✓ применение пленок способствует уменьшению отека мягких тканей и зоны гиперемии (противовоспалительный эффект анилокаина), что, в свою очередь, влияет на благоприятное заживление;

✓ пленка зачищает послеоперационную линию швов от механических повреждений;

✓ раны на коже и слизистой оболочке длиной 1–1,5 см хорошо эпителизируются под пленкой без первичной хирургической обработки;

✓ пленка, наложенная на лунку удаленного зуба, особенно на линии перелома, разобщает костную рану от полости рта, способствует сохранению и формированию кровяного сгустка;

✓ на коже при ранениях пленка заменяет марлевую асептическую повязку;

✓ адгезия пленок особенно выражена на слизистой оболочке полости рта.

Кроме того, применение ПЛ в сочетании с комплексом лечебных процедур позволяет индивидуализировать лечение с учетом многих факторов, определяющих развитие патологического процесса, реализовать весь комплекс медико-биологических требований к аппликационным лекарственным формам. Немаловажным фактором использования ПЛ является возможность лечения больного на дому после консультации лечащего врача, что способствует экономии времени пациента и медперсонала [2].

Таким образом, разработка и внедрение лекарственных форм анилокаина, имеющих преимущества перед применяемыми лекарственными препаратами и являющиеся перспективными для внедрения в медицинскую практику, позволит избавиться от закупки дорогостоящих импортных препаратов аналогичного фармакологического действия, ускорить сроки лечения больных, уменьшить потребление наркотических препаратов и создать более комфортное лечение пациентов.

Список литературы

1. Алексеева, И.В. Применение мази «Аникол» для лечения II фазы раневого процесса (обзор результатов клинических исследований) // И.В. Алексеева, В.И. Панцуркин // Вестник Воронежского университета. Серия Химия. Биология. Фармация. – 2004. – № 2. – С. 163–168.

2. Апробация нового препарата для местного лечения воспалительных заболеваний пародонта / Л.Е. Леонова, В.И. Панцуркин, И.В. Алексеева и др. // Проблемы стоматологии. – 2005. – № 3. – С. 10–12.

3. 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.

4. Блатун Л.А. Возможности современных мазей в лечении гнойных ран, пролежней, трофических язв // Фармацевтический вестник. – 2002. – № 3. – С. 18–19.

5. Власова И. Российская фармпромышленность: что будет завтра? / И. Власова, М. Щетинина // Фармацевтический вестник. – 2004. – № 12. – С. 2.

6. Воробьев Г.И. Геморрой / Г.И. Воробьев, Ю.А. Шелыгин, Л.А. Благодарный. – М.: Митра-Пресс, 2002. – 192 с.

7. Патент РФ № 1146989, 07.04.1994.

8. Патент РФ № 2139050, 10.10.99.

9. Разработка состава, технологии и стандартизация суппозиториев с анилокаином / И.В. Алексеева, Л.А. Чекрышкина, В.И. Панцуркин, Т.Е. Рюмина // Вестник РУДН. Серия Медицина. – 2008. – № 7. – С. 20–24.

References

1. Alekseeva, I.V. Application of the ointment «Anicol» for the treatment of the II phase of the wound process (review the results of clinical trials) // I.V. Alekseeva, V.I. Pantsurkin // Vestnik of Voronezh University. A Series Of Chemistry. Biology. Pharmacy. 2004. no. 2. pp. 163–168.

2. Approbation of the new drug for topical treatment of inflammatory diseases of parodont / L.E. Leonova,V.I. Pantsurkin, I.V. Alekseeva etc. // Problems of stomatology. 2005. no. 3. pp. 10–12.

3. Alekseeva, I.V. Biopharmaceutical research biosoluble drugs-governmental films with anilocain / I.V. Alekseeva, I.E. Ryumina, V.I. Pantsurkin, T.F. Odegova // Chemical-pharmaceutical journal. 2007. no. 9. pp. 49–52.

4. Blatun, L.A. Possibilities of modern ointment in treatment of purulent wounds, bedsores, trophic ulcers / L.A. Blatun // Pharmaceutical journal. 2002. no. 3. pp. 18–190.

5. Vlasova, I. Russian pharmaceutical industry: what will be tomorrow? / I. Vlasova, M. Shchetinina // Pharmaceutical journal. 2004. no. 12. pp. 2.

6. Vorobyev, G.I. Hemorrhoids / G.I Vorobiev, Y.A. Shelygin, L.A. Grateful. M: Mitra Press, 2002. 192 p.

7. Patent PF № 1146989, 07.04.1994.

8. Patent PF № 2139050, 10.10.1999.

9. Development of structure, technology and standardization suppository with anilokain / I.V. Alekseeva, L.A. Chekryshkina, V.I. Pantsurkin, T.E. Ryumina // Vestnik RUDN. A series of Medicine. 2008. no. 7. pp. 20–24.

Рецензенты:

Молохова Е.И., д.фарм.н., профессор кафедры промышленной технологии с курсом биотехнологии, ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Пермь;

Олешко О.А., д.фарм.н., профессор кафедры фармацевтической технологии, ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Пермь.

Работа поступила в редакцию 05.12.2013.