О ВОЗМОЖНОСТИ СОЗДАНИЯ ПОЛИМЕРНОЙ ФОРМЫ АППЛИКАЦИОННОЙ АНЕСТЕЗИИ ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ НА ОСНОВЕ НАТРИЕВОЙ СОЛИ КАРБОКСИМЕТИЛЦЕЛЛЮЛОЗЫ

© А. Р. Галина*, Л. Ф. Зидиханова, А. С. Шуршина, Е. И. Кулиш

Башкирский государственный университет
Россия, Республика Башкортостан, 450076 г. Уфа, ул. Заки Валиди, 32.

Тел.: +7 (347) 272 63 70.

*Email: alfiya.galina.chem@gmail.com

В последние десятилетия было проведено большое количество исследований по взаимодействию лекарственных средств с полимерной матрицей, поскольку полимерно-модифицированные лекарственные средства имеют ряд неоспоримых преимуществ перед исходными низкомолекулярными соединениями. Одним из основных преимуществ полимерных лекарственных форм является возможность продления действия лекарств различного спектра действия, например, обезболивающих, широко применяемых в медицинской практике. Полисахариды, проявляющие собственную физиологическую активность, в частности натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, заслуживают особого внимания среди полимеров, которые представляют интерес для создания новых лекарственных форм. Цель этой статьи – изучить взаимодействие между натриевой солью карбоксиметилцеллюлозы и лидокаином, для оценки возможности создания системы длительного действия на полимерной основе.

УФ-спектроскопическое исследование разбавленных растворов показало, что существует взаимодействие лекарства с полимером. Наблюдаемые изменения указывают на образование аддуктов взаимодействия. Взаимодействие между полимером и лекарством реализуется через водородные связи. Было обнаружено, что в результате взаимодействия образуются комплексы средней устойчивости. Можно предположить, что лекарственные формы на основе исследуемого полимера могут использоваться в качестве полимерной матрицы и продлевать действие анестетиков.

Ключевые слова: аппликационная анестезия, карбоксиметилцеллюлоза, лидокаин.

Введение

В последние десятилетия проводится большое количество исследований, посвященных изучению взаимодействия лекарственных веществ (ЛВ) с полимерной матрицей. Использование полимерной матрицы решает целый ряд проблем: нестабильность биологически активного соединения, его повышенную токсичность, расход и неравномерную скорость доставки. Также следует отметить, что полимерные производные лекарств принципиально отличаются от низкомолекулярных веществ и способны создавать высокие локальные концентрации в результате сорбции на мембране клетки и изменять ее проницаемость [1]. Одно из главных достоинств полимерных лекарственных форм – возможность пролонгирования действия лекарственных препаратов.

При проведении местной инъекционной анестезии могут возникать различные осложнения, по причине ошибок при осуществлении технических приемов, правил асептики, а также других факторов, не зависящих от врача, в тех случаях, когда не всегда их можно предвидеть [2]. Также увеличивается опасность возникновения аллергической реакции, инфекции, проявления прочих побочных недугов. В отличие от инъекционной анестезии, применение аппликационного метода обезболивания практически удобно, но малоэффективно, поскольку, несмотря на быстрое наступление обезболивания, эффект от него крайне непродолжителен (до

получаса). Обезболивающие жидкости, кристаллы и пасты чаще применяются в качестве вспомогательных средств обезболивания. Однако в случае использования жидкостей и аэрозолей следует учитывать не только кратковременность терапевтического действия, но и раздражающее действие, количественные ограничения по применению препарата, а также невозможность точного ограничения зоны обезболивания [3–4].

Большинство средств аппликационной анестезии изготавливаются на основе различных полимеров (акриловая паста на основе полиметилметакрилата, пленки из поливинилового спирта и др.) [5–7]. В числе полимеров, которые представляют интерес для выполнения этой задачи, особого внимания заслуживают полисахариды, обладающие собственной физиологической активностью, в частности натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы (КМЦ).

Целью данного исследования стало изучение взаимодействия между натриевой солью карбоксиметилцеллюлозы и некоторых лекарственных веществ-анестетиков, наиболее активно используемых в медицинской практике, для оценки возможности создания на их основе обезболивающих систем пролонгированного действия.

Экспериментальная часть

В качестве объектов исследования были выбраны образцы КМЦ (мол. вес = 260000, степень замещения $\gamma = 70$, степень полимеризации 450,

pH = 6.5; производства компании «Ashland Inc.», г. Ковингтон, штат Кентукки, США). Полное растворение КМЦ происходило в течение 3 ч. В качестве ЛВ был выбран лидокаин (ЛД) в виде гидрохлорида (производства ООО «Эллара», г. Покров, Россия). ЛД использовали без дополнительной очистки.

Для изучения взаимодействия ЛД с полимером были исследованы УФ спектры индивидуальных соединений и их смесей на спектрофотометре «UV-VIS Specord M-40» в области 220–350 нм. Растворитель – вода, концентрации используемых растворов КМЦ и ЛД составляли $1 \cdot 10^{-2}$ моль/л. Исследования проводились при температурах 297, 303 и 309 К.

Для определения константы равновесия ($K_{\text{равн.}}$) образования аддуктов использовали методы изомольных серий и мольных отношений [8]. Термодинамические параметры определяли с помощью уравнений:

$$\Delta G = -RT \ln K_{\text{равн.}}$$

$$\Delta H = \frac{4,575 \cdot \lg \frac{K_2}{K_1}}{\frac{1}{T_1} - \frac{1}{T_2}}$$

$$\Delta S = \frac{\Delta H - \Delta G}{T}$$

Обсуждение результатов

УФ-спектроскопическое исследование разбавленных растворов показало, что имеет место взаимодействие ЛВ с КМЦ. Максимумы поглощения в УФ спектрах ЛД в водном растворе наблюдаются при 270 нм, что обусловлено наличием карбонильной хромофорной группы. При добавлении к раствору ЛД сравнимого количества раствора КМЦ происходит увеличение максимума поглощения и его сдвиг на 3 нм в длинноволновую область спектра.

Данные по значениям $K_{\text{равн.}}$ и термодинамических параметров реакции изучаемого полимера с ЛД приведены в *табл.*

Таблица

Значения $K_{\text{равн.}}$ и термодинамических параметров реакции КМЦ с ЛД

T, К	$K_{\text{равн.}}$	ΔG , Дж	ΔH , Дж	ΔS , Дж
297	77.1			
303	33.5	–9796.4	–7688.1	6.1
309	45.8			

Из данных *табл.* можно сделать несколько выводов. Во-первых, повышение температуры приводит к уменьшению значений констант равновесия. Во-вторых, поскольку значение $\Delta G < 0$, то процесс взаимодействия КМЦ с ЛД протекает самопроизвольно, происходит с выделением тепла и идет в направлении образования продуктов реакции. В-третьих, положительное значение энтропии свидетельствует о том, что взаимодействие благоприятно в энтальпийно-энтропийном аспекте.

Таким образом, УФ спектрометрическое исследование показало, что взаимодействие между полимерной матрицей и обезболивающим лекарством протекает посредством водородных связей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Платэ Н. А., Васильев А. Е. Физиологически активные полимеры. Химия, 1986.
2. Анестезия (осложнения) // Стоматологический портал. URL: <https://stomport.ru/glossary/anesteziya-oslozhneniya> (дата обращения – 10.09.2018).
3. Максимовская Л. Н., Рошина П. И. Лекарственные средства в стоматологии. М.: Медицина, 2000.
4. Маринина Т. Ф., Савченко Л. Н., Пшуков Ю. Г. Перспективы разработки и использования стоматологических лекарственных форм // Химико-фармацевтическое производство / Гос. НИИ экономики мед. пром-сти. 1996.
5. Панкрушева Т. А. Экспериментально-теоретическое обоснование создания мягких лекарственных форм на полимерных основах производных целлюлозы: автореф. дис. ... д-ра фармацевт. наук. М., 1995.
6. Ерофеева Л. Н., Афонина Н. Д., Пискунов С. З., Остросаблина О. А. Исследование полимерных пленок для обезболивания в оториноларингологии // Фармация. 1996. №4. С. 18–20.
7. Ерофеева Л. Н. и др. Исследования кафедры фармацевтической технологии по разработке полимерных лекарственных пленок // Медицинская наука и образование Урала. 2017. Т. 18. №4. С. 179–183.
8. Булатов М. И., Калинин И. П. Практическое руководство по фотометрическим методам анализа. Л.: Химия, 1986. 432 с.

Поступила в редакцию 14.09.2018 г.

**ON THE POSSIBILITY OF CREATING POLYMER FORM
OF ANESTHESIA OF PROLONGED ACTION
ON THE BASIS OF CARBOXYMETHYL CELLULOSE SODIUM SALT**

© A. R. Galina*, L. F. Zidihanova, A. S. Shurshina, E. I. Kulish

*Bashkir State University
32 Zaki Validi Street, 450076 Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia.*

Phone: +7 (347) 272 63 70.

**Email: alfiya.galina.chem@gmail.com*

In recent decades, a large number of studies on the interaction of drugs with a polymer matrix were conducted, because polymer-modified drugs have a number of undeniable advantages over the original low-molecular compounds. One of the main advantages of polymer dosage forms is possibility of prolonging the effect of drugs providing different effects (for example, anesthetics widely used in medical practice). Polysaccharides exhibiting their own physiological activity, in particular the sodium salt of carboxymethylcellulose deserve special attention among polymers, which are of interest for the creation of new dosage forms. The purpose of this work is to study the interaction between the carboxymethyl cellulose sodium salt and lidocaine to assess the possibility of creating long-acting system on the polymer basis. According to results of the UV spectroscopic study of dilute solutions, there is an interaction of the drug with the polymer. The observed changes indicate the formation of interaction adducts. The interaction between carboxymethyl cellulose and lidocaine was realized through hydrogen bonds. As a result of interaction, the complexes characterized by medium stability were formed. It can be assumed that the dosage forms based on carboxymethyl cellulose can be used as a polymer matrix and can prolong the action of anesthetics.

Keywords: topical anesthesia, carboxymethyl cellulose, lidocaine.

Published in Russian. Do not hesitate to contact us at bulletin_bsu@mail.ru if you need translation of the article.

REFERENCES

1. Plate N. A., Vasil'ev A. E. Fiziologicheski aktivnye polimery [Physiologically active polymers]. Khimiya, 1986.
2. Anesteziya (oslozhneniya). Stomatologicheskii portal. URL: <https://stomport.ru/glossary/anesteziya-oslozhneniya> (data obrashcheniya – 10.09.2018).
3. Maksimovskaya L. N., Roshchina P. I. Lekarstvennye sredstva v stomatologii [Medicines in dentistry]. Moscow: Meditsina, 2000.
4. Marinina T. F., Savchenko L. N., Pshukov Yu. G. Khimiko-farmatsevticheskoe proizvodstvo / Gos. NII ekonomiki med. prom-sti. 1996.
5. Pankrusheva T. A. Eksperimental'no-teoreticheskoe obosnovanie sozdaniya myagkikh lekarstvennykh form na polimernykh osnovakh proizvodnykh tsellyulozy: avtoref. dis. ... d-ra farmatsevt. nauk. Moscow, 1995.
6. Erofeeva L. N., Afonina N. D., Piskunov S. Z., Ostrosablina O. A. Farmatsiya. 1996. No. 4. Pp. 18–20.
7. Erofeeva L. N. i dr. Issledovaniya kafedry farmatsevticheskoi tekhnologii po razrabotke polimernykh lekarstvennykh plenok. Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala. 2017. Vol. 18. No. 4. Pp. 179–183.
8. Bulatov M. I., Kalinkin I. P. Prakticheskoe rukovodstvo po fotometricheskim metodam analiza [Practical guide to photometric methods of analysis]. Leningrad: Khimiya, 1986.

Received 14.09.2018.