

(ICH Q8) / ред. М. Ляпунов, О. Безугла, Ю. Підпружников, К. Жемерова, О. Соловйов, Н. Тахтаурова. – К. : МОЗ України, 2011. – 42 с.

3. Гуреєва С. М. Теоретичне та експериментальне обґрунтування технології твердих лікарських форм з урахуванням біофармацевтичної системи класифікації активних фармацевтичних інгредієнтів: дис. на здобуття наукового ступеня д-ра фарм. наук: 15.00.01 / Гуреєва Світлана Миколаївна. – Львів, 2016. – 464 с.

4. Державна Фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 2-е вид. — Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 2015. — Т. 1. — 1128 с.

5. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / Т.А. Грошовий, В.П. Марценюк, Л.І. Кучеренко та ін. — Тернопіль: ТДМУ, 2008. — 368 с.

УДК: 615.458:638.135:615.216.2:613.72

**ИЗУЧЕНИЕ АНАЛЬГЕТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ОБРАЗЦОВ КОМБИНИРОВАННОГО
АЭРОЗОЛЯ «КРИОБИОЗОЛЬ®»**

***Шпичак О.С., Тихонов А.И., Зупанец И.А., Шебеко С.К., Семенов А.Н.,
Шпичак Т.В.***

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

E-mail: shpychak.oleg@gmail.com

Аннотация

В статье представлены результаты экспериментального изучения анальгетических свойств экспериментальных образцов комбинированного аэрозоля «Криобиозоль» охлаждающего и местноанестезирующего действия, содержащего в качестве активных фармацевтических ингредиентов фенольный гидрофобный препарат прополиса и местные анестетики. Исследуемые образцы предназначены для наружного применения с целью устранения болевого синдрома при травмах, встречающихся преимущественно в спортивной медицине и экстремальных условиях.

Результаты исследования продемонстрировали существенную роль хладонов в итоговую выраженную анальгетическую активность исследуемого препарата. При этом наиболее оптимальное содержание местного анестетика составило 3,0 %, поскольку образцы аэрозоля, содержащие в составе 3,0 г лидокаина гидрохлорида, проявляли анальгетическую активность на уровне экспериментальных образцов, содержащих 5,0 г артикаина гидрохлорида.

По результатам проведенных исследований, а также исходя из испытаний по изучению стабильности изученных образцов, было установлено, что наиболее целесообразным для дальнейшей разработки аэрозольного препарата является образец, содержащий 10,0 % раствор фенольного гидрофобного препарата прополиса в пропиленгликоле и 3,0 % лидокаина гидрохлорида, в связи с тем, что именно данная фармацевтическая композиция проявила

наиболее высокий уровень анальгетической активности на уровне 58,2 %.

Ключевые слова: аэрозоль, фенольный гидрофобный препарат прополиса, местные анестетики, анальгезирующее действие, спортивная медицина.

Анотация

В статті представлені результати експериментального вивчення анальгетичних властивостей експериментальних зразків комбінованого аерозолю «Кріобіозоль» охолоджуючої і місцевоанестезуючої дії, що містить як активні фармацевтичні інгредієнти – фенольний гідрофобний препарат прополісу і місцеві анестетики. Досліджувані зразки призначені для зовнішнього застосування з метою усунення бальового синдрому при травмах, що зустрічаються переважно в спортивній медицині та екстремальних умовах.

Результати дослідження продемонстрували суттєву роль хладонів у підсумкову виражену анальгетичну активність досліджуваного препарату. При цьому, найбільш оптимальний вміст місцевого анестетика склав на рівні 3,0 %, оскільки зразки аерозолю, що містять у своєму складі 3,0 г лідокаїну гідрохлориду, проявляли анальгетичну активність на рівні експериментальних зразків, що містять 5,0 г артикаїну гідрохлориду.

За результатами проведених досліджень, а також виходячи з випробувань вивчення стабільності досліджуваних зразків, було встановлено, що найбільш доцільним для подальшої розробки аерозольного препарату є зразок, що містить 10,0 % розчин фенольного гідрофобного препарату прополісу у пропіленгліколі і 3,0 % лідокаїну гідрохлориду, у зв'язку з тим, що саме ця фармацевтична композиція проявила найбільш високий рівень анальгетичної активності на рівні 58,2 %.

Ключові слова: аерозоль, фенольний гідрофобний препарат прополісу, місцеві анестетики, анальгезуюча дія, спортивна медицина

Abstract

The article presents the results of the experimental study of the analgesic properties of model samples of combined aerosol «Kriobiosol®» drugs with the cooling and local action, which contain the propolis phenolic hydrophobic drug (PPHD) and topical anaesthetics as the main active pharmaceutical ingredients. The samples studied are intended for external use in order to remove the pain syndrome in traumas occurring mainly in sports medicine and extreme conditions.

The results of the study have demonstrated the essential role of halocarbons in the final analgesic activity of the drugs under research. Thus, the optimal content of topical anaesthetic is 3.0 % because the aerosols containing 3.0 g of lidocaine hydrochloride or articaine hydrochloride show the analgesic activity at the level of the experimental sample containing 5.0 g of articaine hydrochloride.

According to the results of the research conducted, as well as for reasons of stability of the dosage forms of the samples studied it has been found that the sample containing 10 % solution of PPHD in propylene glycol and 3.0 g of lidocaine hydrochloride is the most appropriate for further development of the aerosol drug since it is exactly this pharmaceutical composition has exhibited the highest level of the analgesic activity – 58.2 %.

Keywords: aerosol, propolis phenolic hydrophobic drug, topical anaesthetics, analgesic effect, sports medicine.

Введение

Проблема обеспечения стабильной профессиональной работоспособности и повышения уровня функциональных резервов организма человека в условиях физических экстремальных нагрузок в настоящее время имеет огромное медико-социальное значение [1]. Наряду с этим, а также в связи с ранней специализацией в спорте наблюдается исключительно высокий уровень травматических повреждений у соревнующихся спортсменов, что в свою очередь приводит к потерям спортивной формы [2-5]. Многолетнее изучение локализации травматизма у спортсменов способствует выявлению динамики наиболее уязвимых звеньев опорно-двигательного аппарата.

В современных условиях в профессиональном спорте наиболее часто встречаются травмы коленного и голеностопного суставов сопровождающиеся ушибами, вывихами, растяжениями, разрывами связок и сухожилий, разрывами мышц, переломами костей и т.д. [6]. При их возникновении, в большинстве случаев возникает разрыв капилляров и микрокровотечение, которое быстро распространяется на соседние ткани, увеличивая травмированную зону. Воспаление в поврежденных тканях проявляются в основном образованием отёка, местным повышением температуры, покраснением, острой болью и нарушением их функции [7-8]. В связи этим, возникает серьезная проблема досрочного завершения спортивных соревнований, а также увеличение длительности периода реабилитации и восстановления работоспособности спортсменов.

Альтернативным методом воздействия на поврежденные участки органов двигательного аппарата с целью мгновенного обезболивания и уменьшения воспалительного процесса является применение эффективных средств в виде охлаждающих аэрозолей местноанестезирующего и противовоспалительного действия [9].

Ранее в экспериментальных исследованиях нами были изучены противовоспалительные свойства модельных образцов комбинированного аэрозоля под условным названием «Криобиозоль», содержащего фенольный гидрофобный препарат прополиса (ФГГП), местные анестетики и хладагенты (смесь фреонов) [10-12], с целью разработки рационального состава лекарственного препарата для применения в спортивной медицине и экстремальных условиях.

Целью данной работы стало дальнейшее изучение анальгетических свойств модельных образцов фармацевтической композиции «Криобиозоль» с целью обоснования наиболее рационального состава и разработки технологии представленного аэрозольного препарата, обладающего поливалентным спектром фармакологической активности и низкой токсичностью.

Материалы и методы

Сравнительное изучение анальгетических свойств исследуемых образцов фармацевтической композиции «Криобиозоль» проводилось на 70 белых

беспородных крысах обоих полов массой 180,0-200,0 г. Подопытные животные находились на содержании в виварии Центральной научно-исследовательской лаборатории Национального фармацевтического университета, сертифицированной ГП «ГЭЦ МЗ Украины» в качестве базы по исследованиям в области экспериментальной фармакологии, согласно стандартным санитарным нормам [13]. Исследования проводились в соответствии с директивой Совета ЕС 86/609 EEC от 24 ноября 1986 г. о соблюдении законов, постановлений и административных положений стран ЕС по вопросам защиты прав животных, используемых для экспериментальной и другой научной цели [14, 15].

В качестве объектов исследования были использованы экспериментальные образцы комбинированного препарата «Криобиозоль» в аэрозольных лекарственных формах (образцы аэрозолей № 1, № 2, № 3 и № 4), содержащие различные вещества анальгетического, противовоспалительного и охлаждающего действия, в том числе, 10 % раствор ФГПП в пропиленгликоле, местные анестетики (лидокаина гидрохлорид или артикаина гидрохлорид), а также смесь хладонов (фреонов) в качестве хладагентов. Составы всех исследуемых препаратов представлены в табл. 1.

Таблица 1
Составы экспериментальных образцов в аэрозольных лекарственных формах фармацевтической композиции «Криобиозоль»

Название образца	Содержание активных фармацевтических ингредиентов, %						
	Р-р ФГП П	Арти-каина г/хл	Лидо-каин а г/хл	Мент ол	Масло розмарин овое	Масло облепихо вое	Алант оин
Контроль патологии	—	—	—	—	—	—	—
Аэрозоль № 1	10,0	3,0	—	1,0	1,0	5,0	—
Аэрозоль № 2	10,0	—	3,0	1,0	1,0	5,0	—
Аэрозоль № 3	10,0	5,0	—	2,0	2,0	—	1,0
Аэрозоль № 4	—	—	3,0	1,0	1,0	—	—
Аэрозоль «Пропосол»	10,0	—	—	—	—	—	—
Смесь фреонов	—	—	—	—	—	—	—

В роли референтных объектов были использованы препарат «Пропосол» производства ООО «Фармацевтическая компания «Здоровье», г. Харьков

(Регистрационное удостоверение UA/8215/02/01), а также образцы аэрозолей, содержащие смесь фреонов без активных фармацевтических ингредиентов.

В ходе эксперимента все подопытные животные были разделены на 7 групп по 10 крыс следующим образом:

- 1 группа – контрольная патология;
- 2 группа – крысы с гиперальгезией, получающие накожно аэрозоль № 1;
- 3 группа – крысы с гиперальгезией, получающие накожно аэрозоль № 2;
- 4 группа – крысы с гиперальгезией, получающие накожно аэrozоль № 3;
- 5 группа – крысы с гиперальгезией, получающие накожно аэrozоль № 4;
- 6 группа – крысы с гиперальгезией, получающие накожно препарат сравнения – аэrozоль «Пропосол»;

7 группа – крысы с гиперальгезией, получающие накожно смесь фреонов.

Предварительно у всех крыс проводили определение исходных показателей порога болевой чувствительности (ПБЧ) [16] с помощью анальгезиметра 37215 (Ugo Basile, Италия), стимулируя болевую реакцию на правой задней лапе [17-18]. После этого, не менее чем через 30 минут, у всех животных воспроизводили воспалительную гиперальгезию путем субплантарного введения 0,1 мл 1,0 % раствора λ-карагенина («Fluka», Швейцария) в правую заднюю лапу [17].

Через 2 часа после воспроизведения патологии у всех животных проводили однократное накожное нанесение исследуемых образцов аэрозолей на правую заднюю лапу на участок конечности от начала волосяного покрова, включая голеностопный сустав, и ниже в условно-терапевтической дозе 20 мг. Образцы аэрозолей наносили с помощью тампона, предварительно помещая содержимое флакона в стеклянную емкость, при условии тщательного втирания и исключения слизывания исследуемых образцов животными с поверхности кожи как минимум в течение 15 минут.

Через 3 часа после воспроизведения патологии (через 1 час после нанесения исследуемых аэрозолей) у всех животных проводили определение ПБЧ. Далее рассчитывали анальгетическую активность (АА) по уровню снижения степени гиперальгезии по сравнению с контрольными животными и выражали в процентном соотношении [19]:

$$AA = \frac{\Delta PBC_k - \Delta PBC_0}{\Delta PBC_k} \times 100\%, \text{ где}$$

ΔPBC_k – средний процент изменения уровня болевой чувствительности в группе контрольной патологии до и после воспроизведения воспалительной гиперальгезии;

ΔPBC_0 – процент изменения уровня болевой чувствительности для каждого животного в опытной группе до и после воспроизведения воспалительной гиперальгезии и нанесения исследуемого образца аэрозоля.

Полученные величины противовоспалительной и анальгетической активности подвергали статистической обработке стандартными методами вариационной статистики с помощью компьютерных программ и с использованием критериев Фишера-Стьюдента [20-21] и представляли в виде

сравнительных таблиц с результатами различных групп.

Результаты и их обсуждение

В ходе изучения анальгетических свойств модельных образцов фармацевтических композиций в аэрозольных лекарственных формах были получены результаты, представленные в табл. 2.

Таблица 2

Сравнительная анальгетическая активность экспериментальных образцов фармацевтических композиций
в аэрозольных лекарственных формах

Название	Порог болевой чувствительности (ПБЧ), усл. ед.		$\Delta\text{ПБЧ}, \%$	Анальгетическая активность (АА), %
	исходные данные	через 1 час после нанесения образца		
Контроль патологии	225,0±18,2	89,0±9,9	60,6±2,3	—
Аэрозоль № 1	204,0±9,6	152,0±8,7	25,7±1,5 ^{1,2,} ₄	57,6±2,4 ^{2,4}
Аэрозоль № 2	200,0±13,1	148,0±7,7	25,4±1,5 ^{1,2,} ₄	58,2±2,4 ^{2,4}
Аэрозоль № 3	239,0±13,5	183,0±11,6	23,7±1,0 ^{1,2,} _{3,4}	60,9±1,6 ^{2,3,} ₄
Аэрозоль № 4	213,5±14,4	151,5±8,7	28,5±1,5 ^{1,2,} ₄	53,0±2,5 ^{2,4}
Аэрозоль «Пропосол»	236,0±15,9	147,0±10,0	37,6±1,3 ^{1,3}	38,0±2,1 ³
Смесь фреонов	229,5±15,9	135,5±8,9	40,6±1,5 ^{1,3}	33,0±2,4 ^{3,4}

Примечания*:

1 – отличия достоверны по сравнению с животными группы контрольной патологии ($p\leq 0,05$);

2 – отличия достоверны по сравнению с животными, получавшими смесь фреонов ($p\leq 0,05$);

3 – отличия достоверны по сравнению с животными, получавшими образец аэрозоля № 4 ($p\leq 0,05$);

4 – отличия достоверны по сравнению с животными, получавшими препарат сравнения – аэрозоль «Пропосол» ($p\leq 0,05$).

В отличие от результатов по изучению противовоспалительных свойств [10, 12], в представленных исследованиях прослеживается закономерность, заключающаяся в том, что в итоговый уровень анальгетической активности помимо основных активных фармацевтических ингредиентов, проявляющих

анальгетические свойства, т. е. местных анестетиков и ментола, не менее значимый вклад осуществляют смесь фреонов. Об этом можно утверждать по сравнительно небольшому уменьшению уровня ГБЧ в группе животных, получавших смесь фреонов – всего на 40,6 %. При этом в группе контрольной патологии данный показатель уменьшался на 60,6 %. Указанный факт затрудняет сравнительное изучение анальгетической активности и в определенной степени нивелирует различия в уровнях активности различных компонентов не только в зависимости от их концентрации, но и вида. Однако же, не вызывает сомнения то, что вклад ФГПП в итоговую анальгетическую активность исследуемых образцов по сравнению с вышеуказанными компонентами является незначительным.

Полученные результаты показали, что в ходе проведенных исследований наивысший уровень анальгетической активности проявлял образец аэрозоля № 4 на уровне 60,9 %. При этом он достоверно превзошел активность смеси фреонов, образца аэрозоля № 6, а также препарата сравнения – аэрозоля «Пропосол».

В отличие от этого, образцы аэрозолей № 1 и № 2 проявили несколько меньший уровень анальгетической активности, но без достоверных отличий от образца аэрозоля № 4; при этом образец аэрозоля № 2 по уровню анальгетической активности занял второе место. Аналгетическая активность обоих данных образцов была достоверно выше уровня активности смеси фреонов и препарата сравнения – аэрозоля «Пропосол».

В то же время образец аэрозоля № 6 проявил анальгетическую активность на уровне 53,0 %, что без достоверных отличий соответствует уровням активности образцов аэрозолей № 1 и № 2, а также достоверно превосходит уровень анальгетической активности смеси фреонов и препарата сравнения – аэрозоля «Пропосол», однако при этом уступает активности образца аэрозоля № 4.

Следует также отметить, что референс-препарат – аэрозоль «Пропосол» проявлял наименьший уровень анальгетической активности в представленном исследовании – на уровне 38,3 %, что не имеет значительных отличий от группы животных, получавших смесь фреонов и, следовательно, может объясняться не столько наличием слабо выраженных анальгетических свойств у данного средства, а исходно высокой анальгетической активностью смеси хладонов, как основных вспомогательных веществ для исследуемых экспериментальных образцов фармацевтической композиции «Криобиозоль».

Выводы.

1. Результаты изучения анальгетических свойств экспериментальных образцов исследуемого аэрозоля «Криобиозоль» свидетельствуют о более значимом вкладе смеси хладонов в итоговую анальгетическую активность по сравнению с основными активными фармацевтическими ингредиентами.

2. Наивысший уровень анальгетической активности в представленном эксперименте проявлял образец аэрозоля состава № 4, что обусловлено наибольшим содержанием местного анестетика артикаина гидрохлорида – в количестве 5 %, а также ментола – в количестве 2 % среди всех остальных

образцов аэрозолей.

3. Полученные результаты свидетельствуют о том, что наиболее оптимальным является содержание местного анестетика в аэрозоле на уровне 3 %, поскольку образец аэрозоля состава № 2 проявлял активность на уровне образца аэрозоля состава № 4 без достоверных отличий.

4. По результатам проведенных исследований, а также исходя из испытаний по изучению стабильности изученных образцов, было установлено, что наиболее целесообразным является применение в дальнейшей разработке состава лекарственного препарата – образца аэрозоля состава № 2, содержащего 10,0 % раствора ФГПП в пропиленгликоле и 3,0 % лидокаина гидрохлорида, в связи с тем, что именно данный образец проявлял наиболее высокий уровень анальгетической активности – 58,2 % без достоверных отличий от образца аэрозоля состава № 4, содержащего 5,0 % артикаина гидрохлорида.

Список литературы

1. Chalmers S., Esterman A., Eston R., Bowering K. J., Norton K. Short-Term Heat Acclimation Training Improves Physical Performance: A Systematic Review, and Exploration of Physiological Adaptations and Application for Team Sports // Sports Medicine. – 2014. – Vol. 44. – № 7. – P. 971-988.
2. Finch C.F., Cook J. Categorising sports injuries in epidemiological studies: the subsequent injury categorisation (SIC) model to address multiple, recurrent and exacerbation of injuries // Br. J. Sports. Med. – 2014. – Vol. 48. – № 17. – P. 1276-1280.
3. Mendiguchia J., Samozino P., Martinez-Ruiz E., Brughelli M., Schmikli S., Morin, J.-B., Mendez-Villanueva A. Progression of Mechanical Properties during On-field Sprint Running after Returning to Sports from a Hamstring Muscle Injury in Soccer Players // Int. J. Sports. Med. – 2014. – Vol. 35. – № 8. – P. 690-695.
4. Ryan J., DeBurca N., Creesh K. Mc. Risk factors for groin/hip injuries in field-based sports: a systematic review // Br. J. Sports. Med. – 2014. – Vol. 48. – № 14. – P. 1089-1096.
5. Colby M., Dawson B., Heasman J., Rogalski B., Gabbett T.J. Accelerometer and GPS-Derived Running Loads and Injury Risk in Elite Australian Footballers // Journal of Strength & Conditioning Research. – 2014. – Vol. 28. – № 8. – P. 2244-2252.
6. White G. Common sports injuries: from evidence to practice // Br. J. Sports. Med. – 2014. – Vol. 48. – № 16. – P. 1199.
7. O'Brien J., Finch C.F. The Implementation of Musculoskeletal Injury-Prevention Exercise Programmes in Team Ball Sports: A Systematic Review Employing the RE-AIM Framework // Sports Medicine. – 2014. – Vol. 44. – № 9. – P. 1305-1318.
8. Saragiotto B.T., Yamato T.P., Junior L.C., Rainbow M.J., Davis I.S., Lopes A.D. What are the Main Risk Factors for Running-Related Injuries? // Sports Medicine. – 2014. – Vol. 44. – № 8. – P. 1153-1163.
9. Буторина А.В., Нестеров С.Б., Кондратенко Р.О., Рубаненко Е.П., Махнырь Е.Ф. Разработка и применение охлаждающего аэрозоля у спортсменов

// Спортивная медицина: наука и практика. – 2013. – № 2. – С. 7-12.

10. Shpychak O.S., Tikhonov O.I., Zupanets I.A., Shebeko S.K. The experimental study of the anti-inflammatory properties of combined aerosols with the propolis phenolic hydrophobic drug // The Pharma Innovation. – 2015. – Vol. 3, Issue 11. – P. 26-29.

11. Патент на винахід 111672 Україна. Фармацевтична композиція у формі аерозолю на основі продуктів бджільництва для знеболення та місцевого лікування запальних захворювань опорно-рухового апарату. МПК⁵¹ (2016.01), A61K 9/12 (2006.01), A61K 35/644 (2015.01), A61K 36/53 (2006.01), A61K 36/72 (2006.01), A61K 36/534 (2006.01), A61K 31/045 (2006.01), A61P 19/00. / Шпичак О.С., Тихонов О.І.; заявник і патентвласник Шпичак О.С. – № а 201501462; заявл. 19.02.2015; опубл. 25.05.2016, Бюл. № 10. – 9 с.

12. Шпичак О.С., Тихонов А.И., Зупанец И.А., Шебеко С.К., Семенов А.Н. Исследование противовоспалительной активности экспериментальных образцов комбинированного аэрозоля «Криобиозоль» // Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології : збірник наукових праць, випуск 4. – Х.: Вид-во НФаУ, 2018. – С. 297-303.

13. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю.М. Кожем'якін, О.С. Хромов, М.А. Філоненко, Г.А. Сайфетдінова. – Київ: Державний фармакологічний центр МОЗ України, 2002. – 155 с.

14. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-6.0:2008. Лікарські засоби. Належна лабораторна практика (видання офіційне) / О. Стефанов, Т. Бухтірова, В. Коваленко та ін. – К.: Моріон, 2009. – С. 37–68.

15. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose: Council of Europe 18.03.1986. – Strasbourg, 1986. – 52 p.

16. Randall L.O., Selitto J.J. A method for measurement of analgesic activity on inflamed tissue // Arch. Int. Pharmacodyn. – 1957. – Vol. 111. – № 4. – Р. 409-419.

17. Доклинические исследования лекарственных средств: Методические рекомендации / Под ред. А.В. Стефанова. – К: Авиценна, 2002. – 528 с.

18. Evaluation of two 2,5-disubstituted-2, 3-dihydro-1, 3, 4-oxadiazoles for anti-inflammatory and analgesic activities / S. Gunda, I. Chaitanya, G. Kutty et al. // Res. J. Pharm. Biol. Chem. Sci. – 2012. – Vol. 3 (1). – Р. 930-944.

19. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. – М. : Гриф и К, 2012. – 944 с.

20. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – К.: Морион, 2000. – 320 с.

21. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – 3-е изд. – М.: МедиаСфера, 2006. – 312 с.