

Д.М. Кадырова, И.И. Ким, Г.С. Смагулова, Ж.А. Абилов, Г.Е. Жусупова, Г.Ш. Бурашева, Г.А. Мун
 Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова,
 Кафедра фармакологии
 КазНУ им. Аль-Фараби,
 Кафедра химии и технологии органических веществ, природных соединений и полимеров

«ИССЛЕДОВАНИЕ МЕСТНОРАЗДРАЖАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ КОМБИНАЦИЙ ГЕЛЕЙ АЛХИДИН, ЛИМОНИДИН, РИХЛОКАИН, РАЗРАБОТАННЫХ ТОО «ХИМИЯ И ИННОВАЦИЯ», РК

В статье приводятся данные доклинического скринингового исследования раздражающего действия комбинированных гелей: Алхидин 5 % + Рихлокаин 1 %, Лимонидин 3 % + Рихлокаин 1 % на слизистую оболочку глаза кроликов, а также аппликации их на кожу кроликов.

Ключевые слова: раздражающий эффект, гель, комбинация

Актуальность. Перспективным для клинического применения могут считаться только те препараты, местнораздражающее действие которых проявляется в концентрациях, существенно превосходящих их «терапевтические», т.е. рекомендованные к применению в клинике. В связи с этим при проведении доклинического изучения новых соединений совершенно необходимым является специальное исследование их местнораздражающих свойств.

Цели исследования: Изучение раздражающего действия комбинированного геля Рихлокаин+Алхидин производства «Химия и Инновация», Республика Казахстан на слизистую оболочку глаз и при аппликации на кожу кролика.

Задачи исследования:

1. Определить среднюю арифметическую величину раздражающего эффекта представленных для исследования комбинаций гелей.

2. Провести сравнительную оценку исследуемых комбинаций гелей и с аналогом (контроль) гель Диклофенак.

Информация об исследуемых образцах представлена в таблице 1.

Таблица 1 - Информация об исследуемых образцах

Название соединения	Испытуемые образцы
	Гель Алрикаин
Лекарственная форма, доза	Гель Алхидин5% +Рихлокаин 1%
Производитель	ТОО «Химия и Инновация»
Страна-производитель	Республика Казахстан
Серия лекарственной формы	001-AP
Срок годности	3 года
Описание	Гель коричневого цвета
Состав	Активное вещество – субстанции Алхидин и Рихлокаин, вспомогательные вещества: поливинилпирролидон, полиэтиленгликоль, бензоат натрия, агар-агар, глицерин, этиловый спирт, вода
Название соединения	Испытуемые образцы
	Гель Лимрикаин
Лекарственная форма, доза	Гель Лимонидин 3 %+Рихлокаин 1%
Производитель	ТОО «Химия и Инновация»
Страна-производитель	Республика Казахстан
Серия лекарственной формы	001-ЛР
Срок годности	3 года
Описание	Гель коричневого цвета
Состав	Активное вещество – субстанции Лимонидин и Рихлокаин, вспомогательные вещества: карбомер 940 NF, пропиленгликоль, натрий бензоат, спирт этиловый, масло мятное, вода
Название препарата	Контроль
Лекарственная форма, доза	Гель Диклофенак – ратиофарм 1%
Производитель	«МерклеГмбХ»
Страна-производитель	Германия
Срок годности	4 года
Описание	Прозрачный бесцветный гель с характерным запахом изопропанола
Состав	100 г геля содержат активное вещество: диклофенак натрия 1,0г, вспомогательные вещества: диизопропиладипат,

	гидроксипропилцеллюлоза, кислота молочная 90%, натрия дисульфит, спирт изопропиловый, вода для инъекций
--	---

Материалы и методы. Информация об экспериментальных животных представлена в таблице 2. Животные распределялись по группам случайным образом. В качестве критерия приемлемой рандомизации считали отсутствие внешних признаков заболевания и гомогенность групп по массе тела ($\pm 10\%$).

Таблица 2 - Экспериментальные животные и условия их содержания

Вид	Кролики
Порода	Серой и светлой окраски
Пол	Самцы
Вес	2,5-3,0 кг
Общее количество	38
Источник получения	Виварий НИИ Б.Атчабарова
Содержание животных	Животные содержались в индивидуальных вентилируемых комплексах марки Techniplast производства Италии. Давление и влажность воздуха регулируются автоматически согласно заводским установкам.
Контроль за здоровьем животных	Ежедневный ветеринарный осмотр.
Период акклиматизации	Согласно положению
Индивидуальная идентификация	Метки
Метод распределения по группам	Случайный
Количество животных в клетке	По 1 особи
Размеры клеток	Стандартные
Материал клетки	Нержавеющая сталь и пластик
Основной рацион стандартный	Согласно приказу №1179 от 10 октября 1983 г.
Контроль качества кормов	Согласно положению
Источник воды	Система очистки воды для получения воды 2-го класса чистоты
Температура воздуха	20-23°C
Относительная влажность воздуха	40 \pm 5%. Обеспечивается программным управлением клеточных комплексов
Режим проветривания	Обеспечивает от 45 до 65 объемов замещения в час концентрация CO ₂ не более 0,15 объемных %, аммиака не более 0,001 мг/л

Исследования проводили в соответствии с руководством по доклиническому исследованию (1, 3) и практической рекомендации (2).

Статистическую оценку результатов проводили с использованием критерия Стьюдента.

Критерии оценки местнораздражающего действия испытуемых комбинаций гелей на слизистую оболочку глаза по шкале представлены в таблице 3.

Таблица 3 - Критерии оценки местнораздражающего действия

Степень раздражения в баллах	Признаки раздражения
0	Полное отсутствие проявлений раздражающего действия
1	Слабо выраженная инъекция сосудов конъюнктивы и увеличение капилляров склеры
2	Начальные признаки воспалительной реакции конъюнктивы, сильное покраснение, слезотечение и выделение секрета
3	Сильно выраженные воспалительные явления и повреждение поверхностных клеточных слоев роговицы при отсутствии необратимых изменений
4	Хемоз, резко выраженное раздражение и воспалительная реакция с образованием пустул, возникновением необратимых изменений в виде рубцов, помутнение роговицы, слепота

Изучение местнораздражающего действия комбинаций гелей на слизистую оболочку глаза кролика.

Исследуемые вещества (комбинации гелей) наносили в конъюнктивальный мешок глаза в объеме 0,2мл, а в контрольный - 0,2 мл гель Диклофенака. Степень местнораздражающего действия гелей (средние данные шести исследований) оценивали по четырехбалльной шкале через 3 часа и 24 часа после их введения в конъюнктивальный мешок глаза кролика.



Результаты исследования и обсуждение:

Результаты местнораздражающего действия комбинаций гелей на слизистую оболочку глаза кролика представлены в таблице 4.

Таблица 4 - Результаты местнораздражающего действия комбинаций гелей на слизистую оболочку глаза кролика

Время регистрации эффекта	Вещества/препараты	Степень раздражения						Среднее арифм. раздр. эффекта
		1	2	3	4	5	6	
Через 3 часа	Лимонидин 3% + Рихлокаин 1 %	2	1	1	2	1	1	1,33±0,21
Через 24 часа		1	0	1	1	0	0	p<0,002 0,5±0,125 p>0,05
Через 3 часа	Алхидин 5% +Рихлокаин 1%	2	2	2	2	2	2	2±0
Через 24 часа		1	2	1	0	0	0	p>0,05 0,66±0,25 p>0,05
Через 3 часа	Диклофенак гель 1% (контроль)	2	2	2	3	2	2	2,16±0,16
Через 24 часа		2	2	0	1	1	2	1,33±0,2

Примечание: p – в сравнении с контролем.

При изучении местнораздражающего действия на слизистые оболочки глаза кролика степень выраженности раздражающего эффекта комбинации геля Лимонидин 3 % + Рихлокаин 1 % через 3 часа составляла в 2 случаях 2 балла, а у остальных животных - по 1 баллу. Наблюдение за животными через 24 часа показали, что раздражающий эффект, равный 1 баллу отмечался в 3 случаях, отсутствие его – у 3 животных. При использовании данной комбинации через 3 часа наблюдалось снижение интенсивности раздражающего действия на конъюнктиву глаза кролика в 1,6 раза, по сравнению с контрольным образцом, а через 24 часа это действие проявлялось в меньшей степени (p>0,05).

Гель Лимонидин 3 % + Рихлокаин 1% проявил несколько менее выраженное раздражающее действие в сравнении с гелем Диклофенак через 3 часа (1,33±0,21). Через 24 часа его раздражающий эффект был несколько слабее, чем у геля Диклофенак и составил 0,5 баллов.

Гель Лимонидин 3% + Рихлокаин 1% проявляет слабый раздражающий эффект, статически достоверно проявляющийся в меньшей степени в сравнении с гелем Диклофенак на слизистые оболочки глаза кролика. Указанный гель действует в одинаковой степени с Диклофенаком раздражающе на кожу кролика.

Гель Алхидин 5% + Рихлокаин 1% вызывает слабое раздражающее действие, как на слизистые оболочки глаза кролика, так и на кожу кролика.

При сочетании 5 % геля Алхидин с Рихлокаином через 3 часа у всех животных проявлялось раздражающее действие средней степени (2 балла). 5 % гель Алхидин в сочетании с 1% Рихлокаином через 24 часа в 1 случае оказывал раздражающее действие средней степени (2балла), а в двух случаях - легкой степени (1 балл). Комбинация Алхидин с Рихлокаином как через 3, так и через 24 часа оказывала в меньшей степени выраженное раздражающее действие на конъюнктиву глаза кролика в сравнении с гелем Диклофенак (p>0,05).

Исследование раздражающего действия комбинаций гелей при аппликации на кожу кролика.

Изучение раздражающего действия комбинаций гелей при аппликации на кожу проводилось по модифицированной методике (1,2) на кроликах –альбиносах, весом 2,5-3 кг. Количество животных в каждой группе составило 7 особей. Участок аппликации равнялся 7x8см.

За 1 день до эксперимента тщательно выстригалась шерсть на участке аппликации. Шерсть выстригалась на симметричных участках спины по обе стороны от позвоночника, оставляя шерстяной покров между ними в 2 см. Правый бок служил для аппликации комбинаций гелей, левый - для контроля (гель Диклофенак натрия). На время экспозиции животных фиксировали для исключения слизывания гелей с кожи. Исследуемые гели наносили на кожу из расчета 20мг/см². Время экспозиции составило 4 часа, после чего кожу аккуратно протирали ватным тампоном, смоченным дистиллированной водой. Реакцию кожи регистрировали по окончании экспозиции, через 1

и 16 часов после однократной аппликации и оценивали по сравнению с симметричным участком кожи того же животного с учетом функциональных и структурных изменений кожи

Таблица 5 - Местно-раздражающее действие оценивалось по шкале

Эритема отсутствует	0
• Слабо выраженная	1
• Средне выраженная	2
• Сильно выраженная	3
Отек отсутствует	0
• Слабовыраженный	1
• Слабо выраженная	1
• Средне выраженная	2
• Сильно выраженная	3
Размер реактивных изменений (диаметр): 5 мм или меньше	1
• От 5 до 10 мм	2
• Более 10 мм	3
Характер эритемы: равномерное покраснение	0
Эритематозное кольцо с ишемическим центром	1

Примечание: максимальный местно раздражающий эффект соответствует 10 баллам шкалы.

Таблица 6 - Результаты местнораздражающего действия комбинаций гелей на кожу кролика

Время регистрации эффекта	Вещества/препараты	Номера животных								Среднее арифм. раздр. эффекта
		Степень раздражения								
		1	2	3	4	5	6	7		
Через 1 час Через 16 часов	Лимонидин 3% + Рихлокаин 1%	0	1	0	0	1	0	0	0	0,28 ±0,2 p>0,05
		0	0	0	1	0	0	0		
Через 1 час Через 16 часов	Алхидин 5% + Рихлокаин 1%	1	1	1	0	0	1	1	0,714±0,2 p<0,05 0	
		0	0	0	0	0	0	0		
Через 1 час Через 16 часов	Диклофенак гель 1% (контроль)	0	0	1	0	0	0	0	0,14±0,15 0	
		0	0	0	0	0	0	0		

Согласно полученным данным при однократной аппликации на кожные покровы кроликам при плотности нанесения 0,02 на см² комбинация Лимонидин 3% с Рихлокаином 1% через 1 час после экспозиции вызвала в 2 случаях из 7 слабый раздражающий эффект. Через 16 часов указанная комбинация оказывала аналогичное действие только у 1 животного.

Незначительное раздражающее действие проявила комбинация Алхидин с Рихлокаином. Средняя арифметическая степень раздражающего действия комбинации Алхидин 5% с Рихлокаином 1% из 7 опытов составила 0,714 балла. Этот эффект проявился через 1 час у 5 животных из 7, однако, через 16 часов после экспозиции указанное действие не отмечалось ни у одного животного.

Взятый для сравнения гель Диклофенак только через 1 час у одного животного оказывал слабый раздражающий эффект.

Заключение.

Проведено доклиническое скрининговое исследование раздражающего действия комбинированных гелей: Алхидин 5% + Рихлокаин 1%, Лимонидин 3% + Рихлокаин 1% на слизистую оболочку глаза кроликов, а также аппликации их на кожу кроликов.

Установлено, что комбинация Алхидин с Рихлокаином проявила средней степени раздражающий эффект (2 балла) через 3 часа, через 24 часа раздражающее действие было гораздо слабее (0,66). Это действие отмечалось в меньшей степени в сравнении с гелем Диклофенак.

Гель Лимонидин 3% + Рихлокаин 1% проявил несколько менее выраженное раздражающее действие в сравнении с гелем Диклофенак через 3 часа (1,33±0,21). Через 24 часа его раздражающий эффект был несколько слабее, чем у геля Диклофенак и составил 0,5 баллов.

Комбинация геля Лимонидин 3% с Рихлокаином 1% оказывает слабый раздражающий эффект, проявляющийся в одинаковой степени с контролем.

Комбинация геля Алхидин 5% с Рихлокаином 1% оказывает незначительное раздражающее действие сравнительно с контролем.

Таким образом, можно заключить:

1. Комбинация геля Лимонидин 3% + Рихлокаин 1% оказывает статистически достоверное снижение интенсивности раздражающего эффекта на слизистую оболочку глаза кролика в сравнении с Диклофенаком, и примерно одинаково с ним действует на кожу кролика.
2. Комбинация геля Алхидин 5% и Рихлокаин 1% вызывает в несколько меньшей степени выраженное раздражающее действие на слизистую оболочку глаза кролика по сравнению с контролем. Оценка раздражающего

действия этой комбинации на кожу кролика выявила незначительное (достоверное) усиление раздражающего эффекта в сравнении с контролем.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Миронова А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств.- М.: Гриф и К, 2012. – Ч.1. - 944 с.
- 2 Паршина В.И., Абрамов В.Е., Изучение местнораздражающего, кожно-резорбтивного и аллергизирующего действия инъекционной лекарственной формы энрофлоксацина с колистином //ФГОУ ВПО «МГАВМиБ» им. К.И. Скрябина. Журнал Ветеринарная патология. – 2009. - №2. - С. 91-94.
- 3 Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. - М.: Медицина, 2005. - 832 с.

Д.М. Кадырова, И.И. Ким, Г.С. Смагулова, Ж.А. Абилов, Г.Е. Жусупова, Г.Ш. Бурашева, Г.А. Мун

«ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНЫҢ «ХИМИЯ ЖӘНЕ ИННОВАЦИЯ» ЖШС ЖАСАЛҒАН АЛХИДИН, ЛИМОНИДИН, РИХЛОКАИННЫҢ ЖҰПТАСТЫРЫЛҒАН ГЕЛДЕРІНІҢ ТІТІРКЕНДІРГІШ ӘСЕРІН ЗЕРТТЕУ»

Түйін: Мақалада жұптастырылған гелдер: 5 % Алхидин + 1 % Рихлокаин, 3 % Лимонидин + 1 % Рихлокаиннің қояндардың көзінің шырышты қабығына, сонымен қатар терісіне тітіркендіргіш әсерін клиникаға дейінгі скринингтік зерттеу мәліметтері көрсетілген.

Түйінді сөздер: тітіркендіргіш әсер, гель, жұптастыру

D.M. Kadyrova, I.I. Kim, G.S. Smagulova, J.A. Abilov, G.E. Zhusupova, G.S. Burasheva, G.A. Moon

"INVESTIGATION OF LOCAL IRRITANT EFFECT OF GELS COMBINATIONS: ALCHIDIN, LIMONIDIN, RICHLOCAIN WHICH ARE DEVELOPED BY LLP"CHEMISTRY AND INNOVATION ", REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

Resume: The article presents the data regarding preclinical screening studies of irritant action of combined gels: Alchidin 5% + Richlocain 1% Limonidin 3% + Richlocain 1% on the mucous membrane of the eyes of rabbits, and their application to the skin of rabbits.

Keywords: irritant effect, gel, combination