

1. Проведен маркетинговый анализ сегментов рынка средств интимной косметики. Установлена высокая динамика ежегодного роста 8,1% во всех странах, включая РФ. Наибольшие продажи 68% занимает Интернет торговля, которая характеризуется жесточайшей конкуренцией среди известных производителей. Единственным сегментом, доступным для продвижения новой продукции является аптечный ритейл, и то при условии разработки и создания СТМ.

2. Проведен анализ влияния действующих и вспомогательных веществ на активность спроса. Показано, что наибольшей популярностью среди покупателей пользуются лубриканты, содержащие натуральные ингредиенты, с добавлением охлаждающих и анестезирующих веществ, но с минимальным количеством вспомогательных веществ (консервантов, стабилизаторов). Перспективным, по нашему мнению, будет конструирование лубрикантов в однодозовой стерильной упаковке и использование в составе только натуральных ингредиентов.

Список литературы:

1. Begay, Othell, etc. Identification of personal lubricants that can cause damage to rectal epithelial cells and improve HIV type 1 replication in vitro// AIDS research and human retroviruses. – 2011. - № 9 – P. 1019-1024.

2. Coggins, S. Preliminary safety and acceptability of carrageenan gel for possible use as a vaginal microbicide // Sexually transmitted infections. - 2000. - № 76(6). - P. 480-483.

3. Costa, Yanaina R. et al. The endocrine-destroying effect of methylparaben on the prostate gland of adults"// Environmental Toxicology. 2017. - № 32(6). - P. 1801-1812.

4. Herbenick, Debbie, et al. Women's use and perception of commercial lubricants: prevalence and characteristics in a nationally representative sample of American adults // The Journal of Sexual Medicine. - 2014. - № 11(3). - P. 642-652.

УДК 547.828.3

**Ламанова К.В., Надточий В.В., Гречишкин И. О., Словеснова Н.В.,
Жиляков А.В., Петров А.Ю.**

ОБРАЗОВАНИЕ ОСАДКА ПРИ СОВМЕСТНОМ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ГИАЛУРОНАТА НАТРИЯ И ЛИДОКАИНА ПРИ ВНУТРИСУСТАВНОМ ПРИМЕНЕНИИ

Кафедра фармации и химии

Уральский государственный медицинский университет

Кафедра биоорганической и молекулярной химии

Уральский Федеральный университет

Екатеринбург, Российская Федерация

**Nadtochii V.V., Lamanova K.V., Grechishkin I.O., Slovesnova N.V., Zhilyakov
A.V., Petrov A.Yu.**

**SEDIMENT FORMATION WITH THE COMBINED USE OF SODIUM
HYALURONATE AND LIDOCAINE IN INTRA-ARTICULAR USE**

Department of pharmacy and chemistry
Ural state medical university
Department of bioorganic and molecular chemistry
Ural federal university
Yekaterinburg, Russian Federation

E-mail: lamanovaksenia92@gmail.com

Аннотация. В данной статье рассматривается образование осадка при смешивании гиалуроната натрия и лидокаина гидрохлорида. Эффект наблюдался как в водной среде, так и в буферных растворах с физиологически обоснованными диапазонами pH.

Annotation. This article discusses the formation of toxic sediment for the body during intra-articular use of sodium hyaluronate and lidocaine, as well as the method of its detection by the Tyndall method and the method of spectrophotometry.

Ключевые слова: гиалуронат натрия, лидокаина гидрохлорид, опалесценция, спектрофотометрия.

Key word: sodium hyaluronate, lidocaine, opalescence, spectrophotometry.

Введение

Гиалуроновая кислота и ее натриевая соль на сегодняшний день активно используются в современной медицине и косметологии. Одно из актуальных направлений ее использования в медицине – применение при нарушениях трофики соединительной ткани суставов и при ее разрушении, иначе говоря, применяется при остеоартрите, хронической тендинопатии, посттравматических изменениях и других заболеваниях суставов. Применение гиалуроната натрия обусловлено его смазывающими, амортизирующими и восстанавливающими свойствами, а также осуществляет функции синовиальной жидкости, вязко упругость которой значительно снижена при вышеуказанных патологиях суставов. Препарат применяется путем внутрисуставного введения. Как местно анестезирующее средство при инфильтрационной анестезии часто используют лидокаина гидрохлорид. В последние годы появились исследования, показывающие увеличение цитотоксичности лидокаина при смешении его с гиалуроновой кислотой на культурах хондроцитов человека [1]. Одной из возможных причин может стать формирования осадка, например соли лидокаина и гиалуроновой кислоты.

Данный вопрос может быть актуален с точки зрения повышенного внимания к технике введения гиалуроната натрия в полость сустава.

Цель исследования - изучить возможность возникновения нежелательных взаимодействий гиалуроната натрия и лидокаина гидрохлорида.

Материалы и методы исследования

Исследуемые вещества – натриевая соль гиалуроновой кислоты, представленная препаратом Fermathron Plus (Великобритания) и 2-(диэтиламино)-N-(2,6-диметилфенил) ацетамид (лидокаина гидрохлорид).

В качестве среды рассматривали фосфатные буферы с рН 6,5, 7 и 7,5, а также дистиллированную воду.

Факт появления / отсутствия гетерогенности проверяли двумя методами: спектрофотометрия в видимой и УФ-области и наблюдение за проходящим светом. Все измерения проводились в стандартных кварцевых кюветах.

Для проведения исследования были приготовлены водные растворы:

Раствор 1: к 0,53 г гиалуроната натрия, добавляют 0,2 мл раствора лидокаина гидрохлорида и 1,27 мл дистиллированной воды.

Раствор 2: к 0,53 г гиалуроната натрия, добавляют 0,4 мл раствора лидокаина гидрохлорида и 1,07 мл дистиллированной воды.

Раствор 3: к 0,53 г гиалуроната натрия прибавляют 1,27 мл фосфатного буферного раствора рН=6,5, добавляют 0,4 мл раствора лидокаина гидрохлорида.

Раствор 4: к 0,53 г гиалуроната натрия прибавляют 1,27 мл фосфатного буферного раствора рН=7, добавляют 0,4 мл раствора лидокаина гидрохлорида.

Раствор 5: к 0,53 г гиалуроната натрия прибавляют 1,27 мл фосфатного буферного раствора рН=7,5, добавляют 0,4 мл раствора лидокаина гидрохлорида.

Снятие спектров с точностью 1нм проводили на приборе СФ -2000. В качестве источника света использовали 2 лазера – с длиной волны 405 и 488нм. Мощность составила до 5 мВ (2 класс безопасности).

Обработку спектров проводили с использованием пакета MS Office.

Результаты исследования и их обсуждение

Возможное взаимодействие гиалуроната натрия и лидокаина гидрохлорида фиксировали вначале спектром в видимом и УФ-диапазонах. На них не было обнаружено возрастание интенсивности поглощения. Далее провели тест на опалесценцию, просветив кюветы с растворами 1 и 4 поочередно лазерами 405 и 488 нм, обнаружили эффект Тиндаля, свидетельствующее о наличии взаимодействия с образованием гетерогенной системы.

Проведя данный эксперимент, пришли к выводу о том, что за 60 минут в приготовленных растворах 1 и 4 формируются видимые глазом частицы осадка и наблюдается флуоресценция при использовании лазера с длиной волны 405 нм. Стоит отметить, что вязкость раствора 2 выше, чем у раствора 1.

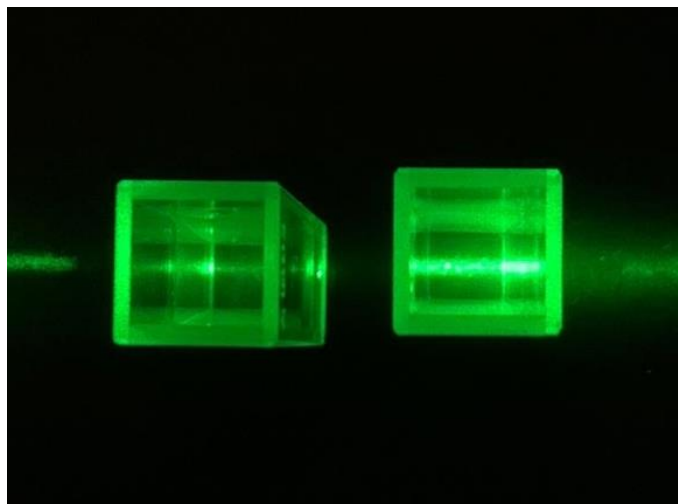


Рис. 1. Явление Тиндаля при просвечивании зеленым лазером воды дистиллированной (слева) и водного раствора смеси гиалуроната натрия и лидокаина гидрохлорида (справа).

Проведя спектрофотометрическое исследование и проанализировав полученные спектры растворов 3, 4 и 5, образование осадка на спектрах не отображается. При дополнительном внесении 0,2мл 2% раствора лидокаина гидрохлорида изменений также не зафиксировано.

Визуальное наблюдение фиксирует небольшую флуоресценцию раствора гиалуроновой кислоты во всех буферных растворах при отсутствии видимых частиц. При добавлении лидокаина гидрохлорида наблюдали одновременно усиление флуоресценции и появление видимых глазом частиц (рис. 2).

Смесь в фосфатном буфере с рН=6,5 гиалуроната натрия и лидокаина при визуальном осмотре более вязкая, чем смесь в буферных растворах с рН=7 и 7,5. Использование вискозиметра Освальда не было возможно из-за высокой вязкости проб. Для количественного сравнения засекали время вытекания раствора из каплемера. Для смеси гиалуроновой кислоты и лидокаина гидрохлорида при рН 6,5 оно увеличилось в 30 раз (2,19 мин для пробы с рН 7 и более 60 мин для пробы с рН 6,5).

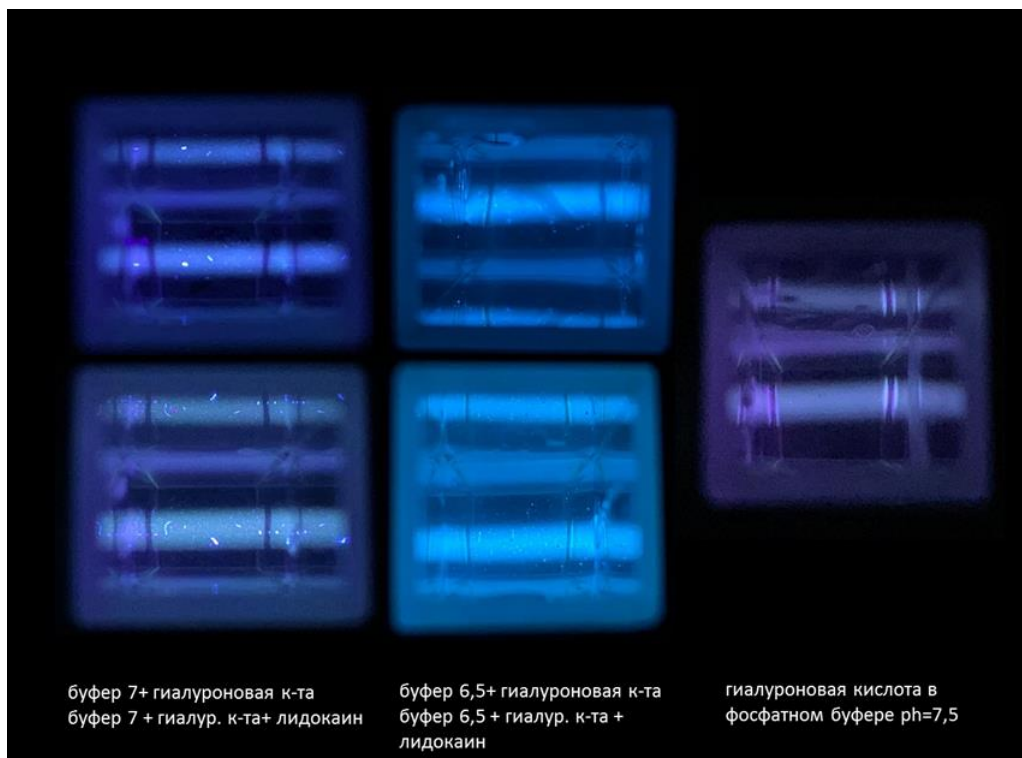


Рис. 2. Рассеивание конуса светового луча (эффект Тиндаля) при просвечивании синим лазером смеси гиалуроната натрия и лидокаина в фосфатном буфере с рН = 7, с рН = 6,5 и рН = 7,5.

Выводы

Данные исследования позволяют сделать вывод о наличии физико-химической несовместимости гиалуроната натрия и лидокаина гидрохлорида. Одновременно обнаружено изменение вязкости растворов гиалуроната натрия при рН 6,5 (что соответствует воспалению в суставе).

В данном случае осадком может быть как комплекс лидокаина с гиалуроновой кислотой, так и натрия хлорид, выпадающий из-за высокой плотности раствором. Однако против последнего предположения свидетельствуют сравнимые количества осадка при рН 6,5, 7 и 7,5.

Способами преодоления несовместимости могут быть: повышенная осторожность врача при проведении внутрисуставных инъекций, в том числе с заменой иглы после проведения анестезии. Либо замена местного анестетика на другой, обладающий кислотными свойствами. Также возможна стратегия изменения соли лидокаина, например на цитрат. Однако на данный момент для медицинского применения разрешен только гидрохлорид лидокаина [2].

Список литературы:

1. База данных зарегистрированных лекарственных средств. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>
2. Lee Y. J., Kim S. A., Lee S. H. Hyaluronan suppresses lidocaine-induced apoptosis of human chondrocytes in vitro by inhibiting the p53-dependent mitochondrial apoptotic pathway //Acta Pharmacologica Sinica. – 2016. – Т. 37. – №. 5. – С. 664-673.