
ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

УДК 615.211: 615.015.2: 543.42.062

МИКОЛА ВІЛЛЕНОВИЧ КРАСНОСЕЛЬСЬКИЙ¹, ПРОХОР ЮРІЙОВИЧ КОСТЯ¹
АНАТОЛІЙ АНТОНОВИЧ ХИЖНЯК², МИКОЛА ПЕТРОВИЧ ДИКИЙ³
ОЛЕНА ПАВЛІВНА МЄДВЄДСВА³

¹ ДУ «Інститут медичної радіології ім. С. П. Григор'єва НАМН України», Харків

² Харківський національний медичний університет

³ Харківський фізико-технічний інститут

ПЕРСПЕКТИВА ЗАСТОСУВАННЯ СПЕКТРОМЕТРІЇ ДЛЯ ВИЗНАЧЕННЯ СУМІСНОСТІ ТА ЕФЕКТИВНОСТІ КОМПОНЕНТІВ АНАЛГЕЗІЇ У ХВОРИХ РАДІОЛОГІЧНОГО ПРОФІЛЮ

Метод спектрофотометрії було використано для визначення стабільності бупівакаїну гідрохлориду в початковому стані і при використанні різних ліпідних середовищ на основі наявних медичних препаратів (ліпін, ліпофундин, гелофузин). Виміряно оптичні спектри ліпідних фракцій бупівакаїну в динаміці. Встановлено ідентичність характеру оптичних спектрів поглинання досліджуваних зразків в УФ-ділянці. Найбільша стабільність у галузі максимального поглинання при $\lambda=220$, $\lambda=262$ і $\lambda=271$ нм показана для бупівакаїну гідрохлориду в ліпідному середовищі ліпофундину. Продемонстровано потенціал сполуки для пролонгованої анестезії у категорії онкологічних хворих.

Ключові слова: бупівакаїн гідрохлорид, спектрофотометрія, ліпіди, хронічний біль, знеболення, онкорадіологічні хворі.

Проблема тривалого знеболення онкологічних хворих була і, на жаль, залишається актуальною. Технології захисту онкологічних хворих від болю при використанні інвазивних методів протипухлинного лікування, в тому числі інтраопераційної променевої терапії, брахітерапії, радіочастотної термоабляції пухлин і метастазів спонукають до пошуку нових підходів для отримання більш тривалого та менш агресивного ефекту. Одним із таких методів є використання симпатичного блоку з довготривалим вивільненням діючої речовини. Симпатичний блок місцевими анестетиками використовують з різними ад'ювантами для пролонгації знеболення [1–3]. Велике питання полягає у підборі стабільного та сумісного ад'юванту, який би дозволив отримати тривалий і виражений ефект.

Розглядаючи у перспективі тривалу регіонарну та місцеву анестезію з використанням пацієнтконтрольованого або помпового введення анестетика мають місце кілька незручностей: як дотримування режиму, так і дозування місцевого анестетика. Використання комбінації амідного місцевого анестетика та ліпідного

© М. В. Красносельський, П. Ю. Костя, А. А. Хижняк,
М. П. Дикий, О. П. Медведєва, 2014

середовища у перспективі дозволило би зменшити частоту введення суміші до цільового простору з кількох разів на день до кількох разів на тиждень. Це також дозволило би зменшити кількість використання амідних анестетиків зі зменшенням їх кардіотоксичного впливу.

Саме тому була розглянута можливість пролонгації дії амідних анестетиків за допомогою спеціальних ліпідних середовищ. З огляду на їх здатність перебирати на себе молекули амідних анестетиків і «укладати» їх у ліпідні оболонки, постає питання вивчення стабільності цієї сполуки і можливості її подальшого практичного застосування при здійсненні блокад. Бупівакаїн гідрохлорид було обрано як найбільш хімічно стабільний з групи амідів.

Особливо слід зазначити, що у статтях, присвячених модифікації бупівакаїну гідрохлориду різними ліпосомальними фракціями для досягнення фіксації молекули бупівакаїну, забезпечення ефективнішого місцевого блоку, і, відповідно, тривалішого вивільнення препарату, практично відсутні відомості про використання для цих цілей різних медичних препаратів ліпідної природи [4–6]. Необхідно також підкреслити, що на відміну від традиційних фармакологічних методів дослідження

стабільності препарату в реальному часі, прискороного, довгострокового, а також стрес-тесту, цей метод дозволяє достовірно оцінювати сумісність і стабільність комбінації препаратів у стислі терміни.

Саме тому метою роботи є вивчення сумісності і стабільності бупівакаїну гідрохлориду в ліпідних середовищах у динаміці з використанням методу спектрофотометрії.

МЕТОДИКА ДОСЛІДЖЕННЯ

Як зразок використовували Bupivacaine ZN ($C_{18}H_{28}N_2O$) (рис.1) в розведенні 5 мг/мл (www.zn.Kharkov.ua). У 1 мл розчину міститься бупівакаїну гідрохлориду 5 мг та допоміжні речовини: натрій хлорид, розчин хлористоводневої кислоти або гідроксиду натрію, вода для ін'єкцій.

Були приготовані стандартні проби бупівакаїну гідрохлориду в таких розведеннях фізіологічним розчином: 0,25, 0,5 і 1,0 мг/мл.

Оптичні спектри приготованих проб реєстрували на спектрофотометрі СФ-46 в UV — Vis діапазоні 200–320 нм у динаміці через 2,5; 5; 24; 48 годин. Вимірювання проведено в 1 см кварцевих кюветах відносно розчину натрію хлориду 0,9 % («ЮРІЯ ФАРМ»).

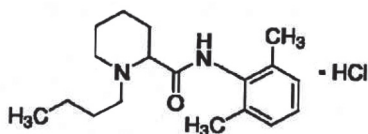


Рис. 1. Структурна формула бупівакаїну гідрохлориду

Fig. 1. Structural formula of bupivacaine hydrochloride

Як ліпідні середовища для стабілізації бупівакаїну гідрохлориду були використані ліпін (Lipinum ЗАТ «БЮЛІК»), ліпофундин МСТ/ЛСТ 10 % (В/В/РАУН, Німеччина), гелофузин (В/В/РАУН, Німеччина, Швейцарія). Усі препарати сертифіковані й затверджені в Україні. Оптичні спектри поглинання бупівакаїну в ліпідних середовищах реєстрували після інкубації при температурі 37 °С впродовж 60 хвилин. На рН-метрі-340 виміряно показники рН досліджуваних проб.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На рис. СІ–V (кол. вкл.) представлено оптичні спектри поглинання бупівакаїну гідрохлориду (залежність довжини хвилі λ , нм, від концентрації С, мг/мл) в різних розведеннях фізіологічним розчином: 0,25; 0,5; 1,0 мг/мл через 2,5; 5; 24; 48 годин, відповідно.

Як видно з рисунків СІ–V (кол. вкл.), усі спектри мають однаковий профіль з незначною відмінністю в рівні інтегрального поглинання. У кожному зі спектрів спостерігається по три смуги поглинання: одна, широка, з максимумом при 223 нм, друга, плавніша, — при 262 нм і третя, менш виражена, — при 271 нм. Усі три максимуми розташовані в УФ-ділянці. Отримані результати узгоджуються з даними роботи [7], у якій максимум оптичного поглинання бупівакаїну гідрохлориду у водному розчині, виміряний на спектрофотометрі Hitachi U2000, склав 220 нм.

Оптичне поглинання розчину в кюветі з товщиною шару 1 см при максимумі 223 нм складає не менше

0,53 і не більше 0,58, а при максимумі 271 нм — не менше 0,43 і не більше 0,48.

У типових спектрах поглинання бупівакаїну гідрохлориду спостерігається чітка залежність від обраної концентрації: найвищі значення має розчин з концентрацією 1 мг/мл, найменші — зразок з концентрацією 0,25 мг/мл. Було проведено вимірювання і в інших ділянках спектра: синьому (450 нм), зеленому (520 нм), жовтому (590 нм) і червоному (670 нм), досліджуваний препарат у цих ділянках взагалі не мав жодних піків, що свідчить про те, що відповідальним за поглинання в УФ-ділянці міг бути тільки присутній у розчині бупівакаїну гідрохлорид.

Згідно з даними літератури [8–10], найвищу пролонговану стабільність різні анестетики проявляють у фосfolіпідних дегідратаційно-регідратаційних системах, наприклад, ліпосомах. За хімічним складом ліпосоми схожі з природними мембранами клітин, тому вони біосумісні.

На рис. СVI (кол. вкл.) представлені оптичні спектри початкових ліпідних середовищ. Вимірювання проведено в діапазоні 200–450 нм відносно фізіологічного розчину, позбавленого максимумів поглинання в цьому спектральному діапазоні. Проведене порівняння показало, що максимуми спектрів ліпофундину і гелофузину практично збігаються за формою і характером з максимумом у ділянці 237 нм. Оптичний спектр ліпіну має більш плавний характер зі слабо вираженим максимумом у ділянці 210 нм.

Як ефективні ліпідні середовища для отримання високої стійкості і стабілізації бупівакаїну гідрохлориду були використані відомі в медичній практиці препарати ліпіну, ліпофундину і гелофузину (модифікований желатин, колоїдний плазмозамінник).

На рис. СVII і СVIII (кол. вкл.) наведені оптичні спектри ліпідних середовищ, що вивчаються, з бупівакаїном у динаміці через 60 хвилин і 5 діб після розведення. Пояснює спостережувану близькість спектрів, мабуть, той факт, що основний внесок у комплекси, що вивчаються, роблять не ліпідні середовища, а безпосередньо бупівакаїну гідрохлорид, який має оптичний максимум в УФ-ділянці. Такий близький просторовий характер оптичних спектрів підтверджує пролонговану стабільність анестетика — бупівакаїну гідрохлориду. Помилка проведених вимірювань складала $\pm 10\%$, рН досліджуваних розчинів — 5,0–5,5.

ВИСНОВКИ

1. Запропонована методика спектрофотометричного дослідження сумісності і стабільності комбінації препаратів на прикладі сполуки бупівакаїну гідрохлориду з ліпідним середовищем у різних розведеннях є перспективною для вивчення.

2. Методика спектрофотометрії дозволяє оцінити сумісність і стабільність препарату, групи препаратів в стислі терміни, порівняно зі стандартними фармацевтичними методами.

3. Досліджено UV-vis спектральну зону поглинання бупівакаїну гідрохлориду. Найбільш виражені максимуми поглинання лежать в діапазоні 220–272 нм.

4. Показано, що сполука амідного анестетика бупівакаїну гідрохлориду з різними ліпідними середовищами (ліпін, ліпофундин і гелофузин) є стабільною в динаміці дослідження на підставі даних спектрофотометрії.

5. На основі аналізу оптичних спектрів ліпідних середовищ, що вивчаються, у поєднанні з бупівакаїном

проведено оцінку найбільш значущого в перспективі використання сполуки — бупівакаїну гідрохлориду і ліпофундину.

6. Сполука бупівакаїну гідрохлориду і ліпофундину має науковий і практичний потенціал в контексті вивчення проблеми пролонгованої анестезії місцевими анестетиками.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. *Peripheral nerve catheters and local anesthetic infiltration in perioperative analgesia* / C. K. Merritt, E. R. Mariano, A. D. Kaye, J. Lissauer et al. // *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* — 2014. — Vol. 28, N 1. — P. 41–57.
2. *Tong Y. C. Liposomal bupivacaine and clinical outcomes* / Y. C. Tong, A. D. Kaye, R. D. Urman // *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* — 2014. — Vol. 28, N 1. — P. 15–27.
3. *Bupivacaine liposomal versus bupivacaine: comparative review* / J. Noviasky, D. P. Pierce, K. Whalen, R. Guharoy et al. // *Hosp. Pharm.* — 2014. — Vol. 49, N 6. — P. 539–543.
4. *DRV Liposomal Bupivacaine: preparation, characterization and in vivo evaluation in mice* / G. J. Grant, Y. Barenholz, B. Piskoun, M. Bansinath et al. // *Pharmaceutic Res.* — 2001. — Vol. 18, N 3.
5. *Prolonged analgesia with liposomal bupivacaine in a mouse model* / G. J. Grant, K. Vormoulen, I. Langerman et al. // *Reg. Anesth.* — 1994. — Vol. 19. — P. 264–269.
6. *Liposomal bupivacaine. Extended duration nerve blockade using large unilamellar vesicles that exhibit a proton gradient* / J. J. Mowat, M. J. Mok, B. A. MacLood et al. // *Anesthesiology.* — 1996. — Vol. 85. — P. 635–643.
7. *Hsiu-Ying Yu, Pin Sun, Wen-Yueng Hou. Prolonged local anesthetic of bupivacaine liposomes in rats* // *Int. Journ. of Pharmaceutics.* — 1998. — Vol. 176. — P. 133–136.
8. *Biodistribution of liposome associated bupivacaine after extradural administration to rabbits* / J. G. Boogaertes, N. D. Lafont, S. Carlino et al. // *British Journal of Anesthesia.* — 1995. — Vol. 75. — P. 319–325.
9. *The pharmacokinetics and pharmacodynamics of liposome bupivacaine administered via a single epidural injection to healthy volunteers* / E. R. Viscusi, K. A. Candiotti, M. Morren et al. // *Reg. Anesth. Pain Med.* — 2012. — Vol. 37, N 6. — P. 616–622.
10. *Mizogami M. Stereospecific interaction of bupivacaine enantiomers with lipid membranes* / M. Mizogami, H. Tsuchiya, M. Rashimata, K. Takakura // *Reg. Anesth. Pain Med.* — 2008. — Vol. 33, N 4. — P. 304–311.

Стаття надійшла до редакції 22.10.2014.

Н. В. КРАСНОСЕЛЬСКИЙ¹, П. Ю. КОСТЯ¹, А. А. ХИЖНЯК², Н. П. ДИКИЙ³, Е. П. МЕДВЕДЕВА³

¹ ГУ «Институт медицинской радиологии им. С. П. Григорьева НАМН Украины», Харьков

² Харьковский национальный медицинский университет

³ Харьковский физико-технический институт

ПЕРСПЕКТИВА ПРИМЕНЕНИЯ СПЕКТРОМЕТРИИ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СОВМЕСТИМОСТИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПОНЕНТОВ АНАЛГЕЗИИ У БОЛЬНЫХ РАДИОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

Метод спектрофотометрии был использован для определения стабильности бупивакаина гидрохлорида в исходном состоянии и при использовании различных липидных сред на основе имеющихся медицинских препаратов (липин, липофундин, гелофузин). Измерены оптические спектры липидных фракций бупивакаина в динамике. Установлена идентичность характера оптических спектров поглощения исследуемых образцов в УФ-области. Наибольшая стабильность в области максимального поглощения при $\lambda=220$, $\lambda=262$ и $\lambda=271$ нм показана для бупивакаина гидрохлорида в липидной среде липофундина. Продемонстрирован потенциал соединения для пролонгированной анестезии для категории онкологических больных.

Ключевые слова: бупивакаин гидрохлорид, спектрофотометрия, липиды, хроническая боль, обезболивание, онкорadiологические больные.

M. V. KRASNOSELSKIY¹, P. Y. KOSTYA¹, A. A. HIZHNYAK², N. P. DIKIY³, E. P. MEDVEDEVA³

¹ SI «Grigoriev Institute for Medical Radiology of National Academy for Medical Sciences», Kharkov

² Kharkov National Medical University

³ Kharkov Institute of Physics and Technology

PERSPECTIVE OF SPECTROMETRY IN DETERMINATION OF THE COMPATIBILITY AND EFFECTIVENESS OF ANALGESIA COMPONENTS IN PATIENTS WITH RADIOLOGICALLY PROFILE

Spectrophotometry method was used to determine the stability of bupivacaine hydrochloride in the original condition and with different lipid environments on the basis of available medicines (Lipin, Lipofundin, Gelofusine). The optical spectrum of the lipid fractions of bupivacaine was determined in dynamics. The identity of the character of the optical spectrum absorption of the samples in the UV region was established. The greatest stability for bupivacaine hydrochloride is indicated in the region of maximum absorption at $\lambda=220$, $\lambda=262$ and $\lambda=271$ nm for the lipid environment of Lipofundin. The potential of the solution for prolonged anesthesia for a category of cancer patients is demonstrated.

Keywords: bupivacaine hydrochloride, spectrophotometry, lipids, chronic pain, analgesia, oncoradiological patients.