

ФАРМАЦИЯ

ОБОСНОВАНИЕ СОСТАВА ГЕЛЯ ИЗОСОРБИТА ДИНИТРАТА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ АНАЛЬНОЙ ТРЕЩИНЫ

С. Лазар, С.Н. Суслина

Кафедра общей фармацевтической и биомедицинской технологии
Российский университет дружбы народов
ул. Миклухо-Макля, 8, Москва, Россия, 117198

Статья посвящена изучению растворимости изорбида динитрата с целью установления возможности получения гелевой формы этого вещества для разработки аппликационной лекарственной формы для местного лечения хронической анальной трещины.

Ключевые слова: изорбида динитрат, хроническая анальная трещина, гель.

Трещина прямой кишки является одним из самых частых заболеваний в проктологии и составляет среди них от 10 до 20%. В большинстве случаев анальная трещина встречается у женщин молодого и среднего возраста. Чаще всего анальная трещина возникает у людей с хроническими запорами или у людей, ведущих малоподвижный образ жизни.

Хроническая анальная трещина (ХАТ) — длительно незаживающая язва (рана) на стенке прямой кишки, в области перехода анодермы в слизистую заднепроходного канала. Остро появившиеся анальные трещины чаще всего (у 90% больных) заживают спонтанно или на фоне терапии в течение 6—8 недель. Однако у некоторых пациентов этого не происходит, что приводит к формированию ХАТ. Основными симптомами являются боль в заднем проходе обычно во время или после дефекации. Боль прекращается после стула, но иногда может длиться несколько часов после или быть постоянной. Кровотечение обычно не очень выраженное, в виде следов крови на туалетной бумаге. Существование язвы в этой области более 2 месяцев, как правило, сопровождается появлением отличительных морфологических признаков: присутствие волокон мышц внутреннего анального сфинктера (ВНАС) на дне язвы, ее плотные «каллезные» края, разрастание грануляций в виде фиброзного уплотнения («сторожевой бугорок») на дистальном конце трещины, уплотнение верхушки прямокишечной крипты («анальный сопочек») на ее проксимальном конце [1].

Лечение трещины имеет целью достижение нормального регулярного стула и снижение тонуса сфинктера.

Нехирургическое лечение предусматривает нормализацию стула при запорах, сидячие ванночки для снижения тонуса и обеспечения гигиенического режима, диетотерапию и медикаментозное воздействие.

В качестве фармакотерапии «первой линии» во многих центрах колопроктологии чаще всего избирают донаторы оксида азота. Нитраты обладают двойным эффектом, способствующим заживлению ХАТ: непосредственно снижают тонус ВнАС и улучшают анодермальный кровоток благодаря вазодилатации. У значительной части больных уже через 5 мин. после нанесения мази с нитратами снижается интенсивность боли в анальном канале.

За рубежом часто назначают мазь нитроглицериновую, которую наносят на анальный канал в течение 1—2 месяцев. Эффекты терапии зависят от частоты аппликации мази и длительности лечения. Чаще всего заживление ХАТ в течение этого времени наблюдают приблизительно у 45—60% больных. При этом стоит отметить высокий риск развития системных эффектов при ректальном введении мази и невозможности точного соблюдения дозировки лекарственного препарата.

Блокаторы кальциевых каналов, такие как нифедипин, стойко снижают тонус ВнАС как при сублингвальном, так и при пероральном использовании. Для достижения клинического эффекта необходимо назначить по 20 мг этого препарата дважды в день или по 40 мг однократно нифедипин ретард. Курс лечения рассчитан на 8 нед. Заживление ХАТ наблюдают у 40—60% больных. К побочным эффектам терапии следует отнести головную боль (у 30% пациентов), жар, покраснение кожи (у 60%). Местная терапия препаратами данной группы (например, гель «Дилтиазем») лишена этих системных побочных эффектов. Частота заживления ХАТ наблюдается несколько чаще, чем при пероральном назначении дилтиазема (60—70%).

Ботулотоксин также применяется для блокады синаптической передачи и последующего снижения тонуса. Многие авторы предполагают ожидаемую вероятность излечения трещины в течение 6—12 недель 80—85% [1, 2].

Как видно из литературных данных, проблема медикаментозной местной терапии ХАТ остается весьма актуальной, за рубежом имеются патенты по применению изосорбита динитрата (ISDN) в виде средств местного применения, раствор, крем, но в России и Сирии зарегистрированных препаратов нет. В связи с этим представляется актуальной разработка геля ISDN для местного лечения ХАТ, обеспечивающая высокую степень фармацевтической доступности активного компонента и практически лишённую побочных системных эффектов нитратов [3, 4].

Субстанция изосорбита динитрата была предоставлена ООО «Фармапол-Волга» с содержанием активного вещества 30% в смеси с лактозой.

Принимая во внимание, что ISDN является с точки зрения техники безопасности веществом, а также то, что в основном используется как активная фармацевтическая субстанция в составе твердых лекарственных форм (капсул и таблеток), производитель субстанции поставляет его в виде рациональной по составу сыпучей смеси. Однако растворение такой композиции практически невозможно,

поскольку лактоза — моногидрат — вещество растворимое в воде и нерастворимое в спирте, а ISDN растворим только в 95% спирте этиловом. Результаты определения растворимости торговой субстанции представлены в табл. 1, соотношения субстанции и растворителя изменялось в процессе эксперимента постепенным добавлением растворителя от 1 : 1, что соответствует 50% раствору до 1 : 10 000, что соответствует 0,001%.

Таблица 1

Результаты определения растворимости смеси ISDN/лактоза 30 : 70

№ опыта	Растворитель	Соотношение вещества и растворителя	Наблюдение	Результат
1	Вода очищенная	1 : 1 — 10 000	белые хлопья на поверхности прозрачного раствора	практически нерастворим
2	Спирт этиловый 95%	1 : 1 — 10 000	прозрачный раствор с мелким белым осадком на дне	практически нерастворим (лактоза)
3	Спирт этиловый 50%	1 : 1 — 10 000	мутный раствор с осадком на дне и хлопьями на поверхности	практически нерастворим
4	Глицерин	1 : 1 — 10 000	мутный раствор с осадком на дне	практически нерастворим
5	ПГ ч	1 : 1 — 10 000	мутный раствор с осадком на дне	практически нерастворим
6	ПЭО-400 ч	1 : 1 — 10 000	мутный раствор с осадком на дне	практически нерастворим
7	ПЭО-400 : вода 1:1	1 : 1 — 10 000	мутный раствор с осадком на дне и хлопьями на поверхности	практически нерастворим

Как видно из представленных в таблице данных, ни в одной из систем торговая субстанция не растворялась, в зависимости от полярности системы отличался и характер признаков нерастворимости. Так, в неполярных системах виден тонкодисперсный кристаллический осадок лактозы — образцы 2, 3, 4, 5, 6, а в системах с большей долей полярного компонента наблюдались аморфные хлопья ISDN — образцы 1 и 7. В чистых растворителях — образцы 1 и 2 — раствор прозрачный, но есть либо хлопья ISDN (1), либо осадок лактозы (2). Образцы с комбинированными системами растворителей отличались опалесценцией, свидетельствующей об ограниченной растворимости ISDN и лактозы в зависимости от полярности смеси.

В связи с невозможностью получения раствора торговой субстанции было проведено выделение чистого ISDN методом перекристаллизации. Было проведено изучение растворимости чистого ISDN, результаты эксперимента представлены в табл. 2.

Таблица 2

Результаты определения растворимости ISDN

№ опыта	Р-ль / система р-лей	Соотношение ISDN / р-ля	Наблюдение	Результат
1	Спирт этиловый (СЭ) 95%	1 : до 100	т.е. добавили постепенно до 100 частей растворителя наблюдалось растворение	умеренно растворимо
2	ПЭО-400 ч	1 : до 20	т.е. добавили постепенно до 20 частей растворителя наблюдалось растворение	растворимо

№ опыта	Р-ль / система р-лей	Соотношение ISDN / р-ля	Наблюдение	Результат
3	СЭ 95% : Вода 1 : 1	1 : до 10 000	добавление воды к СЭ появление опалесценции	практически нерастворимо
6	СЭ 50% : ПГ 1 : 1	1 : до 10 000	опалесценция с видимыми кристаллами	практически нерастворимо
7	ПЭО-400 : СЭ95% : вода — 1 : 2 : 2	1 : до 1 000	при стоянии образуется осадок	практически нерастворимо
8	СЭ 95% : ПГ : вода — 2 : 1 : 1	1 : до 1 000	опалесценция с видимыми кристаллами	практически нерастворимо
11	СЭ95% : ПГ : вода — 7 : 3 : 10	1 : до 1 000	опалесценция с видимыми кристаллами	практически нерастворимо
12	ПЭО-400 : вода — 7 : 3	1 : 200	раствор (0,5%) образуется в готовой системе	малорастворимо
14	ПЭО-400 : СЭ95% : вода — 6 : 1 : 3	1 : 200	добавление воды к раствору в спиртовой системе — сохраняет раствор 0,5%	малорастворимо
15	ПЭО-400 : вода — 6 : 4	1 : 200	образуется раствор 0,5%	малорастворимо
16	ПЭО-400 : СЭ95% : вода — 5 : 1 : 4	1 : 200	образуется раствор 0,5%	малорастворимо
17	ПЭО-400 : СЭ95% : вода 3 : 1 : 6	1 : до 200	при добавлении воды раствор мутнеет	практически нерастворимо
18	ПЭО-400 : СЭ95% : вода — 4 : 1 : 5	1 : до 200	полученный 0,5%раствор при добавлении воды мутнеет	практически нерастворимо

На основании проведенных экспериментов была выбрана приемлемая система растворителей ПЭО-400 : СЭ95% : вода — 5 : 1 : 4 (опыт 16) для дальнейшей работы с целью создания аппликационных лекарственных форм для местного лечения ХАТ, обеспечивающих высокую фармацевтическую доступность при минимальных системных побочных эффектах. Таким образом, выбранная система растворителей позволила получить экспериментальные образцы геля ISDN на основе редкосшитых акриловых полимеров.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Крылов Н.Н. Хроническая анальная трещина // Вестник хирургической гастроэнтерологии. — 2008. — № 1. — С. 5—11.
- [2] Воробьев Г.И. Основы колопроктологии. — Ростов-на-Дону: Феникс, 2001.
- [3] Алексеев К. В., Кедик С.А., Блынская Е.В. и др., Фармацевтическая технология. Твердые лекарственные формы: Учеб. пособие / Под ред. С.А. Кедика. — М., 2011.
- [4] Сапожкова М.Б., Калмыкова Т.П., Суслина С.Н. Исследования по разработке технологии получения противоварикозного геля // Химико-фармацевтический журнал. — 2012. — № 5. — С. 193—195.

REFERENCES

- [1] Krylov N.N. Chronic anal fissure // Journal of Surgical Gastroenterology. — 2008. — № 1. — P. 5—11.
- [2] Vorob'ev G.I. Fundamentals of Coloproctology. — Rostov-on-Don: Phoenix, 2001.

- [3] *Alekseev K.V., Kedik S.A., Blynskaya E.V. et al.* Pharmaceutical Technology. The solid dosage forms: manual / Ed. S.A. Kedik. — M., 2011.
- [4] *Sapozhkova M.B., Kalmikova T.P., Suslina S.N.* Research on the development of technology of antivaricose gel // Pharmaceutical Chemistry Journal. — 2012. — № 5. — P. 193—195.

JUSTIFICATION OF COMPOSITION OF ISOSORBITE DINITRATE GEL FOR TREATMENT OF CHRONIC ANAL FISSURA

C. Lasar, S.N. Suslina

Department of General pharmaceutical and biomedical technology
Peoples' Friendship University of Russia
Miklukho-Maklaya str., 8, Moscow, Russia, 117198

The article is devoted to the study of solubility izorbite dinitrate to establish the possibility of obtaining a gel form of the substance for the development of applicative dosage forms for local treatment of chronic anal fissure.

Key words: isosorbid dinitrate, chronic anal crack, gel.