

УДК 661.183:620.3

Д. В. Маслов, М. В. Малюк, О. А. ГолубНаціональний університет «Києво-Могилянська академія»,
факультет природничих наук, кафедра хімії,
вул. Г. Сковороди, 2, м. Київ, 04070, Україна; e-mail: m.maliuk@ukma.edu.ua**НАНОКОМПОЗИТНИЙ ПРЕПАРАТ З ЛІДОКАЇНОМ
ДЛЯ КОНТРОЛЮ БОЛЮ В УМОВАХ РАНОВОГО ПРОЦЕСУ**

У роботі досліджено нанокompозит на основі пірогенного кремнезему з лідокаїном гідрохлоридом як знеболювальним компонентом. Вивчено кінетику вивільнення активної речовини методами класичної дифузії та комірки Франца. Встановлено термочутливий контрольований вивільнювальний механізм, що забезпечує пролонговану знеболювальну дію при місцевому застосуванні.

Ключові слова: лідокаїн, нанокремнезем, кінетика десорбції, знеболювання.

Ефективне лікування інфікованих та хронічних ран вимагає комплексного підходу, що включає боротьбу з мікробною контамінацією, контроль над запальними процесами, зменшення болю та прискорення регенерації тканин [1]. Одним із перспективних напрямів сучасної фармації є створення нанокompозитних препаратів, які дозволяють поєднувати ці функції у межах однієї лікарської форми [2].

У даному дослідженні розглянуто застосування вискодисперсного пірогенного діоксиду силіцію (нано-SiO₂) як базового компонента для створення нанокompозиту з лідокаїном гідрохлоридом. Такий нанокompозит буде мати знеболювальні властивості за рахунок вивільнення в рановий ексудат лідокаїну гідрохлориду, потужного анестетика місцевої дії. Лідокаїн гідрохлорид (рис. 1) є розчинною формою анестетика лідокаїн, який має місцеву анестезувальну дію внаслідок блокування потенціал залежних натрієвих каналів та перешкоджання генерації імпульсів в чутливих нервових закінченнях й проходженню імпульсів по нервових волокнах. Анестезувальна дія лідокаїну продовжується протягом 75 хвилин, а при місцевому застосуванні розширює судини та не чинить місцевої подразнювальної дії [3].

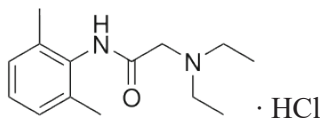


Рис. 1. Графічна формула лідокаїну гідрохлориду

Fig. 1. Lidocaine hydrochloride graphical formula

З іншого боку нано-SiO₂ володіє розвиненою поверхнею, що забезпечує високу сорбційну здатність. Це дозволяє ефективно видаляти токсини, білкові деструкти, гнійні маси та мікробні забруднення з ранової поверхні, одночасно створює

сприятливе середовище для зволоження рани та початку процесів загоєння [4]. Окрім того, діоксид силіцію, як носій для місцевого анестетика, забезпечує його рівномірне розподілення та контрольоване вивільнення, що сприятиме пролонгованому знеболювальному ефекту [5].

Для оцінки швидкості переходу активного компонента у внутрішньо рановий розчин та можливого прогнозування його знеболювальної дії в часовому інтервалі, а також фармакотехнологічних характеристик нанокompозиту, було досліджено кінетику вивільнення лідокаїну гідрохлориду за різних значень рН, температури та осмотичного тиску розчину.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

З метою вивчення кінетики вивільнення лідокаїну гідрохлориду було синтезовано зразки з вмістом активної речовини 0,05 г/г SiO_2 (0,19 ммоль/г), які готували просочуванням 1 г вискодисперсного силіцій діоксиду ($S_{\text{шт}} = 300 \text{ м}^2/\text{г}$) розчином лідокаїну гідрохлориду 0,05 г в 20 мл води. Після ультразвукової гомогенізації протягом 0,5 години осад висушували за допомогою лабораторної ліофільної сушки протягом доби. Одержаний таким чином сухий порошок використовували в подальших дослідженнях.

Було застосовано два експериментальні підходи: класичний дифузійний метод у водному середовищі, який відтворює умови відкритого ранового процесу, де препарат безпосередньо контактує з рановим ексудатом та тканинами [6] та метод вертикальної дифузійної комірки Франца, який дозволяє моделювати процес проникнення через шкіряний бар'єр, що важливо для оцінки потенціалу препарату в трансдермальному застосуванні [7].

В класичному методі дифузії у середовищі води для хроматографії Р, або при рН 4,5 та 6,8 (використовували стандартний фосфатний буферний фізіологічний розчин [8], рН контролювали за допомогою рН-метра Mettler Toledo SevenMulti) в касету (Pharma Test PTWS1220) з 12 стаканами поміщали по 1,05 г композита в кожний, додавали 1000 мл води або розчину при відповідній температурі (25°C або 35 °C) зі швидкістю перемішування 50 об/хв. Відбір проб здійснювали в часові точки: 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90 хв. Отримані проби аналізували методом УФ-спектрофотометрії (Shimadzu UV-1800) при 262 нм за фармацевтичною статтею визначення лідокаїну гідрохлориду [9].

Метод з використанням комірки Франца (Vertical Diffusion Cell System: HDT 1000 – Copley Scientific) – система дифузії через напівпроникну мембрану, що імітує шкіряний бар'єр. Досліджувані зразки наносили на донорську камеру, а приймальне середовище (рН 4,5 або 6,8, які встановлювали стандартним фосфатним буферним розчином з рН-метричним контролем) використовували для відбору проб у ті ж часові точки.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Нижче представлено результати порівняльного аналізу кінетики вивільнення лідокаїну гідрохлориду за обома методами, що дозволяє краще зрозуміти механізми дії досліджуваної системи доставки.

Отримані результати показали, що кінетика вивільнення лідокаїну гідрохлориду з нанокмпозитного порошку в класичному методі дифузії практично не залежить від осмотичного тиску розчину (рис. 2) та рН (рис. 3), але значною мірою залежна від температури (рис. 4). Протягом перших 5 хвилин відбувалося швидке вивільнення 60–78% активної речовини, після чого процес сповільнювався, досягаючи рівноважного стану протягом 15–25 хвилин, що може відображати вивільнення анестетика у відкритій рані (рис. 2–4).

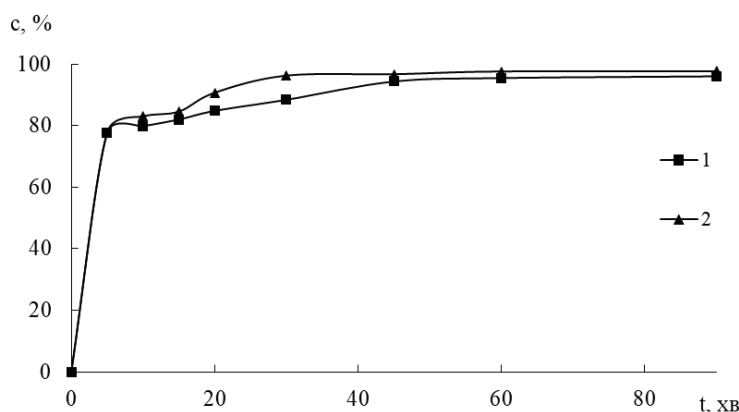


Рис. 2. Профілі вивільнення лідокаїну гідрохлориду встановлені методом класичної дифузії: в середовищі рН 6,8 (1) та у середовищі води для хроматографії Р (2) при 35 °С.

Fig. 2. Lidocaine hydrochloride release profiles were established by the classical diffusion method: in a pH 6,8 medium (1) and in a water for chromatography P medium (2) at 35 °C.

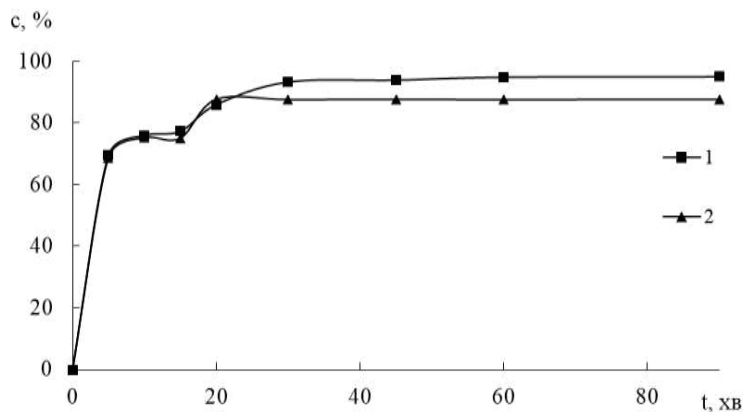


Рис. 3. Профілі вивільнення лідокаїну гідрохлориду встановлені методом класичної дифузії при 35 °С. рН: 4,5 (1), 6,8 (2)

Fig. 3. Lidocaine hydrochloride release profiles were established by the classical diffusion method at 35 °C. pH: 4,5 (1), 6,8 (2)

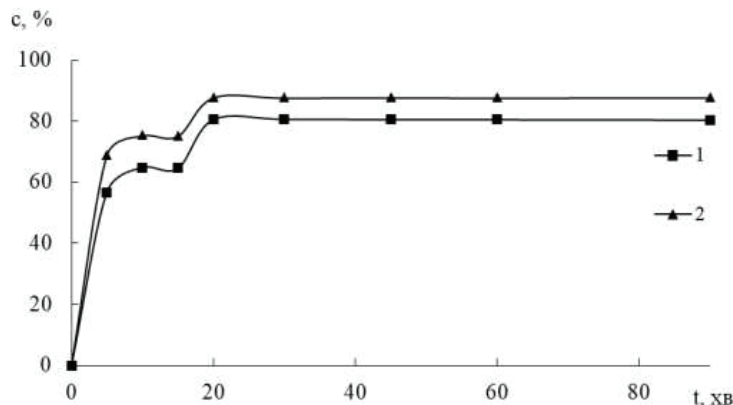


Рис. 4. Профілі вивільнення лідокаїну гідрохлориду встановлені методом класичної дифузії при pH 4,5. Т, °С: 25 (1), 35 (2).

Fig. 4. Lidocaine hydrochloride release profiles were established by the classical diffusion method at pH 4,5. T, °C: 25 (1), 35 (2).

Спостерігаємо три ділянки різної швидкості вивільнення. Перша ділянка відповідає незв'язаному з поверхнею анестетику, або слабо зв'язаному за рахунок слабких міжмолекулярних взаємодій. Друга ділянка горизонтальна, без помітного додаткового розчинення лідокаїну відповідає зв'язаному водневими зв'язками з поверхневими силанольними групами. Причому затримка з вивільненням адсорбату, яка спостерігається для всіх систем в класичному методі, може бути пояснена гідратацією молекул водневозв'язаного лідокаїну протягом біля 15 хвилин і утворенням опосередкованого через молекули води водневого зв'язку. Гідратований лідокаїн далі повільно вивільняється з поверхні до псевдостационарного стану, який відповідає особливо міцно зв'язаному лідокаїну, що пролонговано вивільнятиметься протягом десятків годин. Це можна пояснити утримуванням молекул лідокаїну гідрохлориду у міжчастинкових мікро порах, які утворюються в результаті конгломерації наночастинок силіки.

Для підтвердження можливості утворення водневих зв'язків, був змодельований водневий зв'язок [10, 11] між лідокаїном і поверхневими силанолами методом молекулярної механіки ММ+ за допомогою комп'ютерної програми Avogadro [12] (рис. 5). Розрахована енергія такого водневого зв'язку складає порядок 30 кДж/моль за різницею енергій зв'язаних водневим зв'язком і сумою енергій незв'язаних лідокаїну і силікоксидного кластеру.

Як видно молекула лідокаїну знаходиться досить близько до поверхні і молекулам води для гідратації водневого зв'язку потрібен час на дифузію до зв'язаного силанолу, що і визначає час необхідний для подальшого розчинення водневозв'язаного лідокаїну.

Метод комірки Франца продемонстрував більш поступове і стабільне вивільнення, що відповідає умовам реального проникнення через шкірний бар'єр. Початкова ділянка швидкого виділення пов'язана з тим, що в цьому методі зона

контакту з порошком нанокмпозиту лише на поверхні мембрани комірки Франца і подальше вивільнення пов'язане з капілярними явищами змочування, які є визначальними для перебігу розчинення активного компонента.

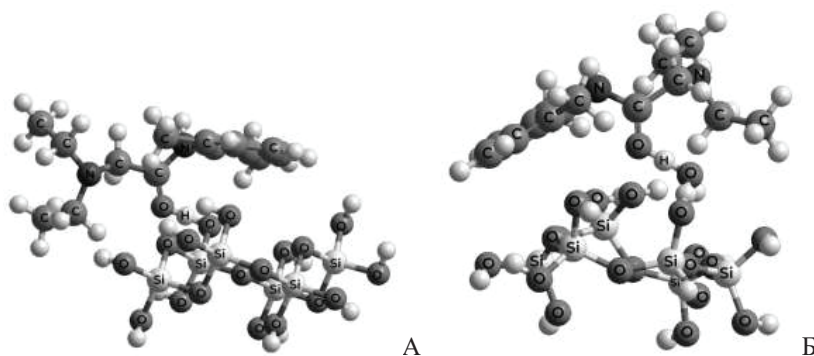


Рис. 5. Молекулярні моделі (MM+, кластерне наближення) утворення водневого зв'язку карбонільної групи лідокаїну з силанолом поверхні нанокремнезему (А), та опосередковано через молекулу води після дифузії і сольватації молекули лідокаїну (Б).

Fig. 5. Molecular models (MM+, cluster approximation) hydrogen bond formation between the carbonyl group of lidocaine and the silanol of the nanosilica surface (A), and indirectly through a water molecule after diffusion and solvation of the lidocaine molecule (B).

Як і в класичному методі, спостерігається температурна залежність вивільнення лідокаїну гідрохлориду та практично відсутня залежність від pH розчину (рис. 6).

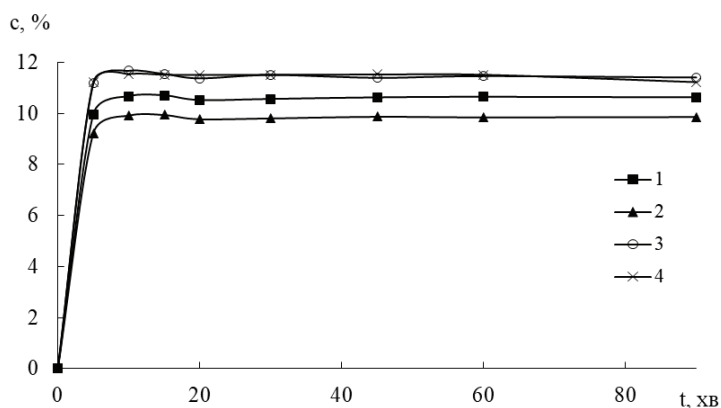


Рис. 6. Профілі вивільнення лідокаїну гідрохлориду у комірі Франца. pH: 4,5 (2, 3), 6,8 (1, 4). T, °C: 25 (3, 4), 35 (1, 2).

Fig. 6. Lidocaine hydrochloride release profiles in Franz cell. pH: 4,5 (2, 3), 6,8 (1, 4). T, °C: 25 (3, 4), 35 (1, 2).

Таким чином класичний метод дозволяє отримати оцінку кінетики вивільнення в умовах надлишкового розчинника, наближених до відкритої рани, однак не відображає реального процесу проникнення через шкіру або слизові оболонки. Цілком можна прогнозувати відчуття знеболювального ефекту у відкритій рані вже з самого початку застосування нанокompозитного препарату.

Оскільки знеболювальна дія має місце протягом певного часу, то вона може бути продовжена за рахунок поступового вивільнення воднево зв'язаного лідокаїну ще до 30 хвилин. При достатніх концентраціях анестетика, знеболювання може бути продовжене на набагато довші періоди часу за рахунок особливо міцно зв'язаного лідокаїну в конгломератах частинок наноносія. Така пролонгованість дії може бути вельми допоміжною при неможливості частоті зміни перев'язувальних матеріалів, зокрема в польових умовах.

Комірка Франца забезпечує більш точне моделювання умов трансдермального вивільнення і проникнення, що важливо для розробки трансдермальних або місцевих лікарських засобів та знеболювання по краях рани. Причому вже в перші хвилини можна очікувати знеболювальну дію, а потім, за рахунок повільного вивільнення активного компонента на стаціонарній ділянці кривих (рис. 6), слід очікувати пролонгованого знеболювального ефекту.

Отримані результати цілком підтверджують приналежність лідокаїну гідрохлориду до III класу згідно з біофармацевтичною класифікаційною системою (BCS), що зумовлено його високою розчинністю у водному середовищі та порівняно низькою проникністю через біологічні бар'єри.

Аналіз профілів вивільнення свідчить про нерівномірне десорбування з композиції, що пов'язано з неоднорідною взаємодією між молекулами лідокаїну гідрохлориду та поверхнею наноносія. Така гетерогенність може зумовлювати варіабельність у швидкості вивільнення залежно від умов застосування та визначати пролонгованість знеболювальної дії. Як продемонстровано за допомогою методу молекулярної механіки, така гетерогенність може бути пояснена утворенням досить міцних водневих зв'язків молекул лідокаїну з гідроксилами поверхні силіцій діоксиду.

Вочевидь, рН і осмотичний тиск майже не впливають на вивільнення лідокаїну гідрохлориду. Однак підвищення температури, за рахунок пришвидшення гідратації зв'язаного водневим зв'язком лідокаїну, помітно прискорює вивільнення активної речовини, що може мати значення для продовження знеболювальної дії при місцевому охолодженні.

Результати дослідження підтверджують доцільність застосування нанокompозитного носія як платформи для досягнення як швидкого, так і пролонгованого анестезувального ефекту. Це набуває особливої клінічної значущості в умовах, коли часта зміна перев'язувальних матеріалів є утрудненою або неможливою. Представлена робота формує наукове підґрунтя для подальшого створення високоефективних місцевих фармацевтичних форм, заснованих на нанотехнологічних підходах.

Подяки: дане дослідження було частково підтримане грантом Фонду Саймонсів (Simons Foundation SFI-PD-Ukraine-00014577, О.Г.)

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Langer R., Peppas N.A. Advances in Biomaterials, Drug Delivery, and Bionanotechnology // *AIChE J.* – 2003. – Vol. 49, N12. – P. 2990–3006. <https://doi.org/10.1002/aic.690491202>
2. Torchilin V.P. Nanoparticles as drug delivery systems // *Adv. Drug Deliv. Rev.* – 2006. – Vol. 58, N14. – P. 1532–1555. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2006.09.009>
3. Becker D.E. Local anesthetics: review of pharmacological considerations // *Anesth. Prog.* – 2012. – Vol. 59, N2. – P. 90–101. <https://doi.org/10.2344/0003-3006-59.2.90>
4. Slowing I.I., Vivero-Escoto J.L., Wu C.-W., Lin V.S.-Y. Mesoporous silica nanoparticles as controlled release drug delivery and gene transfection carriers // *Adv. Drug Deliv. Rev.* – 2008. – Vol. 60, N11. – P. 1278–1288. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2008.03.012>
5. Zhao X., Ng S., Heng P.W.S. Recent advances in novel drug delivery systems for silica-based materials // *Expert Opin. Drug Deliv.* – 2010. – Vol. 7, N8. – P. 879–893. <https://doi.org/10.1517/17425247.2010.497935>
6. Державна Фармакопея України. – 2-ге вид., Доп. 1. – Харків: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2020. – Розділ 2.9.3.
7. Franz T.J. Percutaneous absorption. On the relevance of in vitro data // *J. Invest. Dermatol.* – 1975. – Vol. 64, N3. – P. 190–195. <https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12533356>
8. British Pharmacopoeia Commission. *British Pharmacopoeia*. – London: The Stationery Office, 2020.
9. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM). *European Pharmacopoeia 10.0*, monograph “Lidocaine hydrochloride”. – Strasbourg: Council of Europe, 2020.
10. Golub A.A., Zubenko A.I., Zhmud B.V. γ -APTES Modified Silica Gels: The Structure of the Surface Layer. // *J. Colloid Interface Sci.* 1996. – Vol. 179, № 2. – P. 482–487. <https://doi.org/10.1006/jcis.1996.0241>
11. Hermans J. Hydrogen Bonds In Molecular Mechanics Force Fields. // *Adv. Protein Chem.* 2005. – Vol. 72. – P. 105–119 [https://doi.org/10.1016/S0065-3233\(05\)72004-0](https://doi.org/10.1016/S0065-3233(05)72004-0)
12. Snyder H.D., Kucukkal T.G. Computational Chemistry Activities with Avogadro and ORCA. // *J. Chem. Educ.* 2021. – Vol. 98, N4. – P. 1335–1341 <https://doi.org/10.1021/acs.jchemed.0c00959>

Стаття надійшла до редакції 18.04.2025

D. V. Maslov, M. V. Maliuk, O. A. Golub

National University of Kyiv-Mohyla Academy,

Faculty of Natural Sciences, Department of Chemistry,

2 H. Skovorody St, Kyiv, 04070, Ukraine; e-mail: m.maliuk@ukma.edu.ua

NANOCOMPOSITE PREPARATION WITH LIDOCAINE FOR PAIN CONTROL IN WOUND PROCESS CONDITIONS

The article presents the results of a study on a nanocomposite preparation for local pain control in wound healing based on highly dispersed pyrogenic silicon dioxide with immobilized lidocaine hydrochloride. A synthesis method for the nanocomposite was developed by impregnating silica nanoparticles with a lidocaine hydrochloride solution followed by ultrasound homogenization and lyophilization. To study the properties of the preparation, the release kinetics of the active substance were analyzed using the classical diffusion method in an aqueous medium and the vertical Franz diffusion cell method, simulating conditions of transdermal penetration through the skin. Under conditions of excess aqueous medium, rapid release of up to 78% of lidocaine was observed within the first 5 minutes, ensuring a possibility of immediate analgesic effect. The subsequent slowdown of release was attributed to the formation of hydrogen bonds between lidocaine molecules and the silanol groups on the silica surface. Molecular modeling confirmed the existence of such hydrogen bonds with an energy of approximately 30 kJ/mol. The Franz diffusion cell method demonstrated a more gradual and controlled release of the active substance, corresponding to transdermal drug delivery applications. It was found that the temperature significantly affects the desorption rate of lidocaine hydrochloride, whereas pH and osmotic pressure have minimal impact. The nanocomposite was shown to provide both an immediate analgesic effect due to the

rapid release of unbound lidocaine hydrochloride and a prolonged effect resulting from the gradual release of hydrogen-bonded molecules. This mechanism of action makes the nanocomposite suitable for clinical situations where both immediate and long-lasting pain relief are important, particularly when frequent dressing changes are limited, including in field conditions. The presented study confirms the potential of nanotechnology-based approaches for the development of topical drug delivery systems aimed at controlled anesthesia. The obtained results may be utilized for the further development of efficient pharmaceutical forms based on highly dispersed carriers with controlled active substance release, which is particularly relevant in the context of modern personalized medicine and pharmacy focused on minimizing adverse effects. The study expands scientific understanding of the desorption kinetics of anesthetics from nanocomposite systems and substantiates further directions for nanocarrier modification to optimize therapeutic outcomes.

Key words: lidocaine, nanosilica, desorption kinetics, analgesia.

REFERENCES

1. Langer R., Peppas N.A. *Advances in Biomaterials, Drug Delivery, and Bionanotechnology*. AICHE J., 2003, vol. 49, no 12, pp. 2990–3006. <https://doi.org/10.1002/aic.690491202>
2. Torchilin V.P. *Nanoparticles as drug delivery systems*. Adv. Drug Deliv. Rev., 2006, vol. 58, no 14, pp. 1532–1555. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2006.09.009>
3. Becker D.E. *Local anesthetics: review of pharmacological considerations*. Anesth. Prog., 2012, vol. 59, no 2, pp. 90–101. <https://doi.org/10.2344/0003-3006-59.2.90>
4. Slowing I.I., Vivero-Escoto J.L., Wu C.-W., Lin V.S.-Y. *Mesoporous silica nanoparticles as controlled release drug delivery and gene transfection carriers*. Adv. Drug Deliv. Rev., 2008, vol. 60, no 11, pp. 1278–1288. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2008.03.012>
5. Zhao X., Ng S., Heng P.W.S. *Recent advances in novel drug delivery systems for silica-based materials*. Expert Opin. Drug Deliv., 2010, vol. 7, no 8, pp. 879–893. <https://doi.org/10.1517/17425247.2010.497935>
6. *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy*. ed. 2, dop. 1. Kharkiv, DP «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 2020, Chap. 2.9.3. (in Ukrainian).
7. Franz T.J. *Percutaneous absorption. On the relevance of in vitro data*. J. Invest. Dermatol., 1975, vol. 64, no 3, pp. 190–195. <https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12533356>
8. *British Pharmacopoeia Commission*. British Pharmacopoeia. London, The Stationery Office, 2020.
9. *European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM)*. European Pharmacopoeia 10.0, monograph “Lidocaine hydrochloride”. Strasbourg, Council of Europe, 2020.
10. Golub A.A., Zubenko A.I., Zhmud B.V. *γ -APTES Modified Silica Gels: The Structure of the Surface Layer*. J. Colloid Interface Sci., 1996, vol. 179, no 2, pp. 482–487. <https://doi.org/10.1006/jcis.1996.0241>
11. Hermans J. *Hydrogen Bonds In Molecular Mechanics Force Fields*. Adv. Protein Chem., 2005, vol. 72, pp. 105–119. [https://doi.org/10.1016/S0065-3233\(05\)72004-0](https://doi.org/10.1016/S0065-3233(05)72004-0)
12. Snyder H.D., Kucukkal T.G. *Computational Chemistry Activities with Avogadro and ORCA*. J. Chem. Educ., 2021, vol. 98, no 4, pp. 1335–1341. <https://doi.org/10.1021/acs.jchemed.0c00959>