

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ  
КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ТЕХНОЛОГІЙ ТА ДИЗАЙНУ  
Факультет хімічних та біофармацевтичних технологій

Кафедра промислової фармації

## **КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА**

на тему:

Розроблення технології фармацевтичної композиції з  
анестезуючими властивостями

Рівень вищої освіти другий (магістерський)

Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація

Освітня програма Промислова фармація

Виконала: студентка групи МгХФ-23

Бегдай А.О.

(прізвище та ініціали)

Науковий керівник

к.х.н., доц. Кузьміна Г.І.

(науковий ступінь, вчене звання, прізвище та ініціали)

Рецензент

д-р техн. наук, проф. Бессарабов В.І.

(науковий ступінь, вчене звання, прізвище та ініціали)

Київ 2024

КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ТЕХНОЛОГІЙ ТА ДИЗАЙНУ

Факультет Хімічних та біофармацевтичних технологій

Кафедра Промислової фармації

Рівень вищої освіти другий (магістерський)

Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація

Освітня програма Промислова фармація

**ЗАТВЕРДЖУЮ**

**т.в.о зав. кафедри ПФ**

**д-р.техн.н., проф. Володимир БЕССАРАБОВ**

“    ”                    2024 року

## **ЗАВДАННЯ**

### **НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ СТУДЕНТЦІ**

Бегдай Анастасії Олександрівні

(прізвище, ім'я, по батькові)

1. Тема кваліфікаційної роботи «Розроблення технології фармацевтичної композиції з анестезуючими властивостями»

Науковий керівник роботи Кузьміна Галина Іванівна к.х.н., доц.

(прізвище, ім'я, по батькові, науковий ступінь, вчене звання)

затверджені наказом вищого навчального закладу від “03\_” вересня 2024  
р. № 188-уч

2. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: : наукові та науково-практичні джерела, навчально-методична література, патенти, каталоги технологічного обладнання, міжнародні і вітчизняні нормативно-правові акти та стандарти щодо розробки та виробництва лікарських засобів.

3. Зміст кваліфікаційної роботи (перелік питань, які потрібно опрацювати): перспективи застосування антигістамінних активних фармацевтичних інгредієнтів як ад'ювантів для подовження тривалості дії місцевих анестетиків, експериментальні дослідження впливу левоцетиризину на швидкість гідролізу новокаїну, розробка лікарської форми та складу фармацевтичної композиції з анестезуючими властивостями, проєкт виробництва фармацевтичної композиції з анестезуючою дією.

4. Дата видачі завдання 16 вересня 2024

5. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, прізвище та посада Консультанта	Підпис, дата	
		Завдання Видав	завдання прийняв
Розділ 1	Кузьміна Г. І. к.х.н, доцент		
Розділ 2	Кузьміна Г. І. к.х.н, доцент		
Розділ 3	Кузьміна Г.І. к.х.н, доцент		
Висновок	Кузьміна Г. І. к.х.н, доцент		

### КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№, п/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Орієнтовний термін виконання	Примітка про виконання
1	Вступ	16.09.2024 – 23.09.2024	
2	Розділ 1. Перспективи застосування антигістамінних активних фармацевтичних інгредієнтів як ад'ювантів для подовження тривалості дії місцевих анестетиків	24.09.2024-07.10.2024	
3	Розділ 2. Експериментальні дослідження впливу левоцетиризину на швидкість гідролізу новокаїну	08.10.2024 – 15.10.2024	
4	Розділ 3. Розробка лікарської форми та складу фармацевтичної композиції з анестезуючими властивостями; та Розділ 4. Проект виробництва фармацевтичної композиції з анестезуючою дією	16.10.24-30.10.24	
5	Висновки	31.10.24-04.11.2024	
6	Оформлення (чистовий варіант) Подача кваліфікаційної роботи науковому керівнику для відгуку	05.11.2024 – 19.11.2024	
7	Подача кваліфікаційної роботи для рецензування (за 14 днів до захисту)	20.11.24-21.11.24	
8	Подача кваліфікаційної роботи (проекту) для рецензування (за 12 днів до захисту)	21.11.2024-22.11.2024	
9	Перевірка кваліфікаційної роботи на наявність ознак плагіату та текстових співпадань (за 10 днів до захисту)	22.11.2024 - 25.11.2024	
10	Подання кваліфікаційної роботи на затвердження завідувачу кафедри (за 7 днів до захисту)	25.11.2024 - 27.11.2024	

З завданням ознайомлений:

Студентка

\_\_\_\_\_ Анастасія БЕГДАЙ

Науковий керівник роботи

\_\_\_\_\_ Галина КУЗЬМІНА

## АНОТАЦІЯ

**Бегдай Анастасія Олександрівна. Розроблення технології фармацевтичної композиції з анестезуючими властивостями – Рукопис**

Кваліфікаційна робота ступеню «Магістр» за спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація. – Київський національний університет технологій та дизайну, Київ, 2024.

Кваліфікаційна робота присвячена розробленню технології фармацевтичної композиції з анестезуючими властивостями.

В даній роботі досліджено вплив левоцетиризину на швидкість гідролізу новокаїну ферментом бутирилхолінестеразою з використанням спектрофотометричного методу. Найбільше інгібування бутирилхолінестерази спостерігається при додаванні в систему левоцетиризину в концентрації 75 мкМ, при цьому константа швидкості першого порядку зменшується у 1,7 рази. Отримані дані свідчать про перспективи використання левоцетиризину для пролонгованої дії новокаїну.

Розроблено фармацевтичну композицію з місцевоанестезуючою дією на основі комбінації новокаїну та левоцетиризину у формі гелю. Обґрунтовано склад та технологію виготовлення фармацевтичної композиції. Підібрано обладнання, яке відповідає технологічному процесу та правилам GMP. Запропоновано технологічну схему виробництва та проведено оцінку ризиків для якості при виробництві фармацевтичної композиції.

Робота викладена на 103 сторінках, містить 12 таблиць та 11 рисунків.

Ключові слова: місцевий анестетик, новокаїн, інгібування, бутирилхолінестераза, левоцетирин.

## ABSTRACT

### **Behdai Anastasiia. Development of technology of pharmaceutical composition with anaesthetic properties – Manuscript**

Qualification work for the Master's degree in speciality 226 Pharmacy, industrial pharmacy – Kyiv National University of Technologies and Design, Kyiv, 2024.

Qualification work is devoted to the development of the technology of pharmaceutical composition with anaesthetic properties.

In this study, the effect of levocetirizine on the rate of novocaine hydrolysis by the enzyme butyrylcholinesterase was investigated by spectrophotometric method. The greatest inhibition of butyrylcholinesterase was observed when 75  $\mu\text{M}$  levocetirizine was added to the system, with a 1,7-fold decrease in the first-order rate constant. The data obtained indicate the prospects of using levocetirizine for prolonged action of novocaine.

A pharmaceutical composition with local anaesthetic effect in the form of a gel has been developed. The composition and manufacturing technology of the pharmaceutical composition were substantiated. Equipment that meets the technological process and GMP rules is selected. The technological scheme of production is proposed and the risks for the quality of the pharmaceutical composition are assessed.

The paper is 103 pages long, contains 12 tables and 11 figures.

Key words: local anaesthetic, novocaine, inhibition, butyrylcholinesterase, levocetirizine.

## ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ

АФІ – Активний фармацевтичний інгредієнт

IASP – Міжнародна асоціація з вивчення болю

НПЗЗ – Нестероїдні протизапальні засоби

FDA – Управління з продовольства та медикаментів США

AChE – Ацетилхолінестераза

BChE – Бутирилхолінестераза

ЦНС – Центральна нервова система

ГЕБ – Гематоенцефалічний бар'єр

ГПЦ – Гідроксипропілцелюлоза

GMP – Належна виробнича практика

## ЗМІСТ

ВСТУП .....	9
РОЗДІЛ 1. ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ АНТИГІСТАМІННИХ АКТИВНИХ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ІНГРЕДІЄНТІВ ЯК АД'ЮВАНТІВ ДЛЯ ПОДОВЖЕННЯ ТРИВАЛОСТІ ДІЇ МІСЦЕВИХ АНЕСТЕТИКІВ ...	12
1.1 Місцеві анестетики: сучасні аспекти, ад'юванти та перспективи розвитку.....	12
1.1.1 Перспективи застосування місцевих методів лікування локалізованого нейропатичного болю .....	12
1.1.2 Місцеві анестетики та їх класифікація .....	13
1.1.3 Механізм дії місцевих анестетиків.....	20
1.1.4 Ад'юванти для місцевої анестезії та їх класифікація.....	21
1.1.5 Використання місцевих анестетиків у стоматологічній практиці ....	29
1.1.6 Новокаїн як представник місцевих анестетиків .....	31
1.2 Холінестерази та їх роль в організмі людини .....	34
1.3 Антигістамінні активні фармацевтичні інгредієнти.....	36
1.3.1 Фармакологічна дія антигістамінних активних фармацевтичних інгредієнтів.....	36
1.3.1 Фармакологічні та плейотропні властивості левоцетиризину .....	41
Висновки до розділу 1 .....	44
РОЗДІЛ 2. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ЛЕВОЦЕТИРИЗИНУ НА ШВИДКІСТЬ ГІДРОЛІЗУ НОВОКАЇНУ .....	45
2.1 Матеріали та методи дослідження .....	45
2.2 Проведення дослідження впливу левоцетиризину на швидкість гідролізу новокаїну .....	46
2.3 Результати дослідження .....	47
Висновки до розділу 2 .....	50

РОЗДІЛ 3. РОЗРОБКА ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ ТА СКЛАДУ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ КОМПОЗИЦІЇ З АНЕСТЕЗУЮЧИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ.....	51
3.1 Обґрунтування лікарської форми з анестезуючою дією для місцевого застосування .....	51
3.2 Обґрунтування складу фармацевтичної композиції з анестезуючими властивостями у формі гелю .....	54
3.3 Приготування фармацевтичної композиції у формі гелю .....	55
3.4 Дослідження реологічних показників фармацевтичної композиції у формі гелю з анестезуючими властивостями.....	56
3.4.1 Матеріали та методи .....	56
3.4.2 Результати та обговорення.....	57
Висновки до розділу 3 .....	63
РОЗДІЛ 4. ПРОЄКТ ВИРОБНИЦТВА ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ КОМПОЗИЦІЇ З ПРОЛОНГОВАНОЮ АНЕСТЕЗУЮЧОЮ ДІЄЮ.....	64
4.1 Технологічна схема виробництва фармацевтичної композиції у формі гелю.....	64
4.2 Опис стадій технологічного процесу виробництва гелю.....	66
4.3 Підбір технологічного обладнання для виробництва фармацевтичної композиції у формі гелю .....	67
4.4 Аналіз ризиків для якості під час виробництва фармацевтичної композиції .....	72
Висновки до розділу 4 .....	75
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ .....	76
ПЕРЕЛІК ДЖЕРЕЛ ПОСИЛАННЯ .....	78

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Використання місцевих анестетиків у сучасній медицині зумовлено їхньою роллю в забезпеченні знеболення під час діагностичних, терапевтичних і хірургічних втручань. Локальне застосування місцевих анестетиків створює клінічно ефективну концентрацію виключно в місці нанесення, уникаючи системного впливу на організм. Місцеві анестетики діють шляхом блокування натрієвих каналів, пригнічуючи передачу нервового імпульсу.

Сьогодні новокаїн залишається одним із актуальних місцевих анестетиків через його низьку токсичність та малу ймовірність викликати алергію. Новокаїн стабілізує мембрани нервів, симпатичних нервів і тучних клітин. Він легко метаболізується в плазмі ферментом бутирилхолінестеразою шляхом гідролізу до пара-амінобензойної кислоти та діетиламіноетанолу, через що тривалість дії новокаїну коротка (до 60 хв). Тому здійснюється пошук ад'ювантів, які будуть подовжувати знеболювальний ефект шляхом пригнічення ферменту бутирилхолінестерази.

В даній роботі розглядаються плейотропні властивості антигістамінного активного фармацевтичного інгредієнту (АФІ) левоцетиризину та досліджується вплив на активність ферменту бутирилхолінестерази.

**Мета дослідження.** Дослідити вплив антигістамінного АФІ левоцетиризину на гідроліз новокаїну в системі з сироваткою крові людини. Розробити фармацевтичну композицію з анестезуючими властивостями на основі новокаїну.

### **Завдання дослідження:**

1. Зробити огляд літературних джерел щодо плейотропних властивостей левоцетиризину.

2. Провести експериментальне дослідження впливу левоцетиризину на фермент бутирилхолінестеразу сироватки крові людини.

3. Обґрунтувати склад та розробити фармацевтичну композицію з пролонгованою анестезуючою дією.

4. Розробити технологічну схему виробництва фармацевтичної композиції на основі новокаїну та левоцетиризину.

5. Провести аналіз ризиків для якості в процесі виробництва фармацевтичної композиції.

**Об'єкт дослідження.** Гідроліз новокаїну під впливом ферменту бутирилхолінестерази сироватки крові людини та вплив левоцетиризину на швидкість ферментативної реакції.

**Предмет дослідження.** Фармацевтична композиція з пролонгованими місцевоанестезуючими властивостями на основі новокаїну та левоцетиризину.

**Методи дослідження.** При виконанні кваліфікаційної роботи було здійснено огляд наукових літературних джерел. Експериментальна частина дослідження проводилась математичним та порівняльним методом. Вимірювання кінетичних процесів гідролізу новокаїну проводилося спектрофотометричним методом. Кількісне визначення гідролізу новокаїну проводилося за допомогою розрахунку константи першого порядку.

**Наукова новизна роботи.** Вперше досліджено інгібуючий вплив антигістамінного активного фармацевтичного інгредієнту левоцетиризину на фермент бутирилхолінестеразу сироватки крові людини в системі гідролізу новокаїну. Вперше розроблено фармацевтичну композицію з місцевоанестезуючою дією на основі новокаїну та левоцетиризину у формі гелю.

**Практична значущість роботи.** Розробка фармацевтичної композиції у формі гелю з місцевоанестезуючою та пролонгованою дією

розширить асортимент лікарських форм на основі місцевих анестетиків з пролонгованою дією, щоб забезпечити більшу гнучкість у виборі препаратів для різних клінічних ситуацій, підвищити ефективність лікування та задовольнити потреби як пацієнтів так і медичних працівників.

## РОЗДІЛ 1. ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ АНТИГІСТАМІННИХ АКТИВНИХ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ІНГРЕДІЄНТІВ ЯК АД'ЮВАНТІВ ДЛЯ ПОДОВЖЕННЯ ТРИВАЛОСТІ ДІЇ МІСЦЕВИХ АНЕСТЕТИКІВ

### **1.1 Місцеві анестетики: сучасні аспекти, ад'юванти та перспективи розвитку**

#### 1.1.1 Перспективи застосування місцевих методів лікування локалізованого нейропатичного болю

Міжнародна асоціація з вивчення болю (IASP) розробила чітку класифікацію ноцицептивного та нейропатичного болю як двох різних типів болю в 1994 році. Різниця між цими видами болю ґрунтується на причинно-наслідковому зв'язку. Перший виникає внаслідок активації ноцицептивного рецептора, тоді як другий безпосередньо пов'язаний із ураженням або захворюванням центральної або периферичної нервової системи [1]. Ознаки нейропатичного болю також відрізняються залежно від розташування ураження в нервовій системі, із загальним правилом, що більш периферичне ураження має більш локалізовані симптоми та ознаки.

Термін «локалізований нейропатичний біль» був запропонований для опису типу нейропатичного болю, який «характеризується послідовною та обмеженою областю максимального болю, пов'язаного з негативними або позитивними сенсорними ознаками та/або спонтанними симптомами, характерними для нейропатичного болю» [2], і відчувається в поверхневих тканинах [3].

У визначені локалізованого нейропатичного болю є підстави для застосування місцевих засобів при цьому типі болю. Насправді, деякі місцеві методи вже включені до кількох рекомендацій щодо фармакологічного лікування нейропатичного болю, а також згадуються в клінічних звітах поряд із традиційними системними підходами [4-7], як самостійна терапія або додаткове лікування. В даний час лікування

нейропатичного болю може включати або системну, або локалізовану терапію, причому локалізоване лікування пов'язане з відносно меншою кількістю системних побічних ефектів і взаємодій між лікарськими засобами та задовільною ефективністю [9-11].

Локалізовані методи лікування болю обґрунтовуються на фармакологічних властивостях та фармакодинамічному профілі кожного препарату [12]. Місцеве застосування забезпечує клінічно ефективну концентрацію лише в зоні нанесення, не викликаючи системної дії [6, 11, 13]. Натомість трансдермальні методи, що використовуються для знеболення діють шляхом потрапляння в системний кровотік і включають ті ж побічні ефекти, що й системні препарати [14].

Застосування місцевих анестетиків для лікування болю має значні переваги при системному введенні опіоїдів чи нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ), особливо коли джерело болю обмежене конкретною ділянкою або регіоном [15]. Місцеві анестетики можуть використовуватися як доповнення до системної анальгезії або як окремий спосіб лікування болю.

Застосування місцевої блокади замість системних опіоїдів та НПЗЗ дозволяє зменшити загальну системну токсичність та підвищити безпеку лікування. Молекули природного походження та синтетичні місцеві анестетики, зокрема аміноаміди та аміноєфіри, наразі досліджуються [16]. Вони діють, знеболюючи цільову область, не викликаючи втрати свідомості [17-18].

### 1.1.2 Місцеві анестетики та їх класифікація

Місцеві анестетики – це препарати, які переважно використовуються в клінічних умовах для індукції місцевої анестезії. Термін місцева анестезія, на відміну від загальної анестезії, визначається як втрата чутливості в обмеженій області без втрати свідомості пацієнта. Місцеві анестетики спеціально використовуються для полегшення болю та

викликання оніміння під час хірургічних процедур і зазвичай застосовуються шляхом місцевої ін'єкції [19].

Препарати для місцевої анестезії застосовують в хірургії понад століття для знеболювання конкретних ділянок тіла під час операцій. Їхня важливість для місцевої та регіональної анестезії не зменшується [20].

Основне завдання місцевих анестетиків – це локальна або регіональна нервова блокада. Конкретними прикладами є стоматологічні процедури, операції на очах, епідуральна анестезія для операцій на нижній частині черевної порожнини або ніг, блокада великих нервів кінцівок для ортопедичної хірургії та хірургічна біопсія. Високі концентрації місцевих анестетиків досягаються шляхом введення ін'єкції, завдяки чому досягається ефективно знеболення у місці ін'єкції, а побічні ефекти зводяться до мінімуму [21]. Бажаними характеристиками є швидкий початок нервової блокади, достатня тривалість блокади та відсутність місцевої реакції. Препарати місцевої анестезії також корисні як антиаритмічні засоби для короточасного застосування для пригнічення серцевої збудливості під час швидких аритмій, і вони можуть рятувати життя при гострій ішемії. Однак їх дія також може створювати умови для розвитку аритмій, тому їх тривале застосування, особливо в осіб з ішемічною хворобою серця, слід розглядати з обережністю [22].

Місцеві анестетики – це водорозчинні солі жиророзчинних алкалоїдів. Для класифікації місцевих анестетиків використовували різноманітні критерії, включаючи хімічну структуру (складні ефіри чи аміди), початок дії (швидка або повільна дія) і тривалість дії (короточасна чи довготривала) [23].

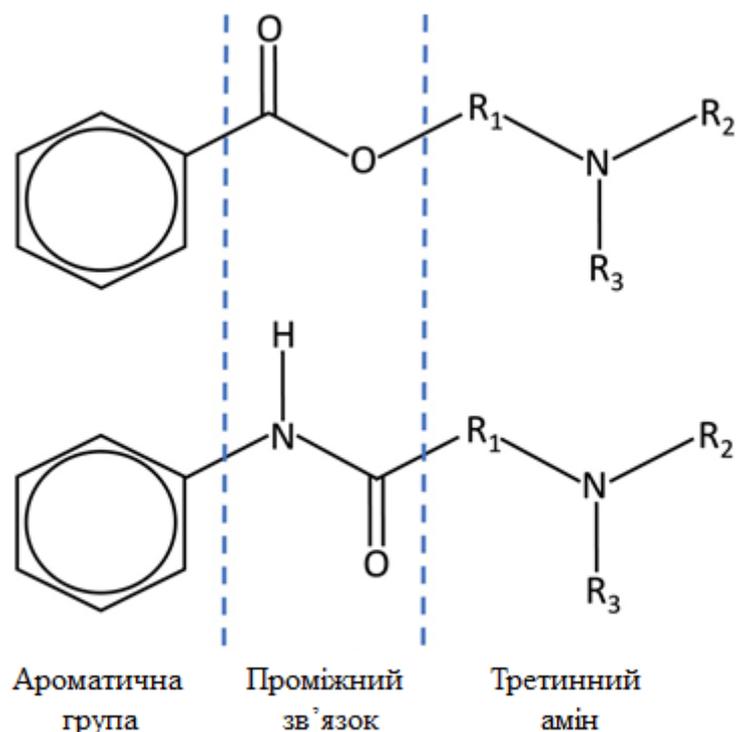


Рисунок 1.1 – Схематичне зображення структури місцевих анестетиків [23]

Усі місцеві анестетики мають спільну хімічну структуру. Структура місцевих анестетиків складається з трьох компонентів: ліпофільної ароматичної групи, проміжної ланки та гідрофільної аміногрупи (рис. 1.1). Ліпофільна одиниця з'єднана з гідрофільною одиницею проміжним вуглеводневим ланцюгом, який містить складноєфірну або амідну групу. Ліпофільна група, як правило, є ненасиченим кільцем (наприклад, бензольним) і надає молекулам місцевого анестетика здатність перетинати мембрани нервових клітин після того, як вони осідають поза клітинами. Проміжний ланцюг (складноєфірна або амідна група) впливає на метаболізм препарату. Саме структура проміжного ланцюга служить основою для класифікації місцевих анестетиків [23, 24]. Класифікація місцевих анестетиків за хімічною структурою представлена на рис. 1.2.

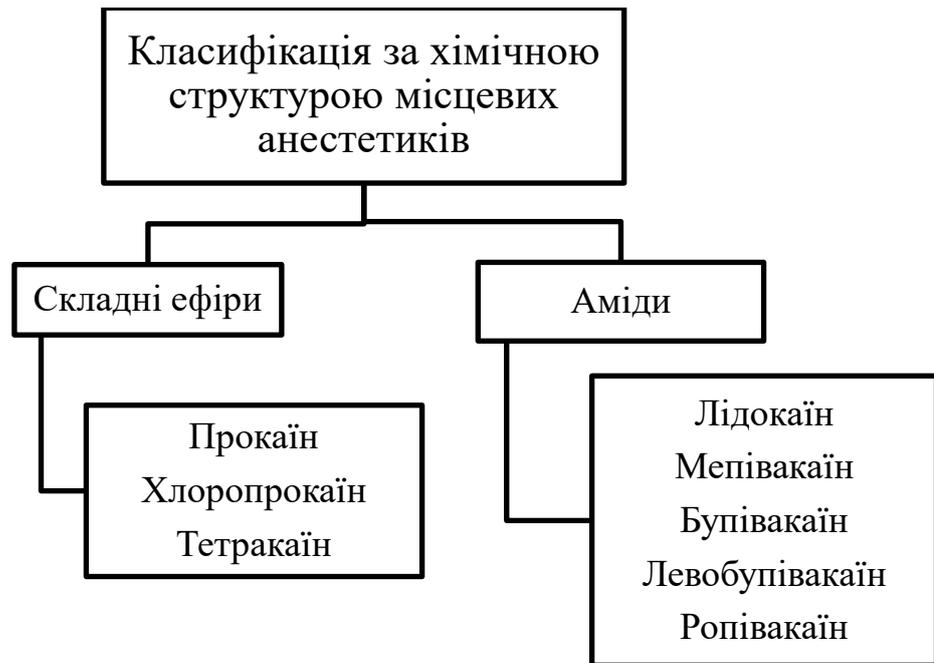


Рисунок 1.2 – Класифікація місцевих анестетиків за хімічною структурою [24]

Аміногрупа зазвичай є третинним аміном ( $\text{NH}_2\text{-R}$ ) і визначає ступінь розчинності місцевого анестетика у воді. Ця характеристика дозволяє молекулярну дисоціацію та поєднання з натрієвими каналами [24].

Швидкість початку дії, ефективність і тривалість дії місцевих анестетиків залежать від  $\text{pK}_a$ , розчинності в ліпідах і зв'язування з білками відповідно.

Дисоціація амфіпатичних місцевих анестетиків визначається їх  $\text{pK}_a$  і  $\text{pH}$  тканини, в яку вони вводяться.  $\text{pK}_a$  – це  $\text{pH}$ , при якому іонізована та неіонізована форми присутні в рівних кількостях. Для основ, таких як місцеві анестетики, чим вище  $\text{pK}_a$ , тим більше іонізованої фракції в розчині. Співвідношення двох станів описується рівнянням Гендерсона–Гассельбалха за формулою 1.1:

$$\log\left[\frac{[\text{A}^-]}{[\text{AH}]}\right] = \text{pK}_a - \text{pH} \quad (1.1)$$

де  $[\text{A}^-]$  — іонізована форма, а  $[\text{AH}]$  — неіонізована форма.

Оскільки швидкість дифузії через нервову оболонку та нервову мембрану пов'язана з часткою неіонізованого препарату, місцеві анестетики з низьким  $pK_a$  мають швидкий початок дії, а місцеві анестетики з високим  $pK_a$  мають повільний початок дії [24, 25].

Здатність молекули долати клітинну мембрану залежить як від ступеня її розчинності в ліпідах, так і від молекулярної маси. Оскільки неіонізовані молекули більш розчинні в жирах, саме вони матимуть здатність перетинати мембрани нервових клітин. Однак, потрапивши всередину клітини, саме іонізована молекула місцевого анестетика зв'язується з натрієвим каналом, щоб викликати клінічний ефект [26]. Місцеві анестетики мають значення  $pK_a$ , які зазвичай коливаються між 8 і 9 (табл. 1.1). Як такі, місцеві анестетики є слабкими основами, з двома формами, що співіснують у рівновазі; іонізовану (заряджену) форму та неіонізовану (нейтральну) форму. Якщо рН місцевого тканинного середовища наближається до  $pK_a$  агента, більше препарату буде в неіонізованій формі, і тому початок дії буде швидшим. Справедливий і протилежний сценарій: кисле середовище призведе до того, що слабкі основи, такі як місцеві анестетики, перебувають переважно в іонізованих формах, нездатних перетинати ліпідні мембрани, таким чином уповільнюючи початок їх дії. Слід зазначити, що початок дії не залежить виключно від  $pK_a$  – легкість дифузії через сполучну тканину також впливає на клінічний початок місцевих анестетиків [27].

Таблиця 1.1 – Фізико-хімічні властивості місцевих анестетиків [25]

АФІ	pK <sub>a</sub>	Іонізація (%) (при рН 7,4)
<i>Складні ефіри</i>		
Прокаїн	8,9	97
Хлоропрокаїн	8,7	95
Тетракаїн	8,5	93
<i>Аміди</i>		
Лідокаїн	7,9	76
Мепівакаїн	7,6	61
Бупівакаїн	8,1	83
Левобупівакаїн	8,1	83
Ропівакаїн	8,1	83

Місцеві анестетики різняться за тривалістю дії, головним чином через різницю в їх спорідненості з білком. Як і більшість лікарських засобів, місцеві анестетики оборотно зв'язуються з білками плазми, циркулюючи в крові. Ця властивість виражається як відсоток циркулюючого АФІ, який зв'язаний з білком, і було виявлено, що він також корелює зі спорідненістю анестетика з білком у натрієвих каналах. Чим більша тенденція до зв'язування з білками, тим довше анестетик буде підтримувати нервову блокаду [28]. Класифікація місцевих анестетиків представлена в табл. 1.2.

Таблиця 1.2 – Класифікація місцевих анестетиків за тривалістю дії [28]

АФІ	Максимальна доза, мг	Тривалість дії, хв
<i>Короткої дії</i>		
Прокаїн	400	Від 20 до 30
Хлоропрокаїн	800	Від 15 до 30
<i>Помірної дії</i>		
Лідокаїн	300	Від 30 до 60
Мепівакаїн	300	Від 45 до 90
Прилокаїн	300	Від 30 до 90
<i>Довгої дії</i>		
Бупівакаїн	175	Від 120 до 240
Етидокаїн	300	Від 120 до 180

На тривалість анестезії також впливає час, протягом якого місцевий анестетик залишається в безпосередній близькості до нервових волокон. Локальне зв'язування анестетиків, які легко розчинні у ліпідах, може забезпечити безперервне вивільнення до мембран нейронів, подовжуючи тривалість дії, але звуження сусідньої судинної мережі є більш значущим у цьому відношенні. З цієї причини до багатьох анестетиків додають вазопресори, щоб уповільнити всмоктування та подовжити анестезію. Це особливо важливо, оскільки самі місцеві анестетики відрізняються за своєю здатністю виробляти вазодилатацію. Наприклад, при застосуванні без вазопресорів лідокаїн скорочує власну тривалість дії за рахунок розширення місцевої судинної мережі, тоді як мепівакаїн і бупівакаїн цього не роблять. Звичайні препарати лідокаїну можуть бути корисними для коротких процедур після інфільтрації, але їхня ефективність для нервової блокади є низькою [26-28].

### 1.1.3 Механізм дії місцевих анестетиків

Місцеві анестетики переривають нервову провідність шляхом пригнічення надходження іонів натрію через канали або іонофори в мембранах нейронів. Зазвичай ці канали існують у стані спокою, під час якого іони натрію не мають доступу. Коли нейрон стимулюється, канал приймає активований або відкритий стан, у якому іони натрію дифундують у клітину, ініціюючи деполяризацію. Після цієї раптової зміни мембранної напруги натрієвий канал переходить у неактивний стан, під час якого подальший приплив забороняється, тоді як активні транспортні механізми повертають іони натрію назовні. Після цієї реполяризації канал приймає свій нормальний стан спокою [29].

Больове відчуття залежить від здатності нервової системи передавати електричні імпульси. Це поширення відбувається через різну концентрацію електроліту між внутрішньоклітинною областю, де концентрація калію висока ( $K^+$ ) і натрію нижча ( $Na^+$ ), і позаклітинною областю, де концентрації протилежні. Цей іонний градієнт підтримується насосом натрій-калій аденозинтрифосфатази ( $Na^+ K^+$  АТФ-аза). Зовнішня мембрана нерва (у стані спокою) створює позитивне навантаження порівняно з внутрішньою областю через низьку проникність мембрани для  $Na^+$  і через дію насоса, який виключає три іони  $Na^+$  для кожного з двох інтерналізованих  $K^+$  іонів [29-30].

Мембрана стає проникною для  $Na^+$ , накопиченого всередині клітини, щоразу, коли над нервом виникає стимул, і цей процес закінчується деполяризацією. Ця зміна проникності  $Na^+$  також змінює електричний потенціал через мембрану; поширення цього електричного потенціалу називається потенціалом дії. Нерв повертається в стан спокою, змінюючи знову проникність мембрани на  $Na^+$  [30].

Місцеві анестетики діють на  $\text{Na}^+ \text{K}^+$  АТФ-азний насос, і цей процес припиняє надходження натрію і поширення больового стимулу по нервових волокнах; таким чином, він уникає деполяризації [31].

Місцеві анестетики мають більшу спорідненість з рецепторами в натрієвих каналах під час їх активованого та неактивованого станів, ніж коли вони перебувають у стані спокою [32]. Таким чином, нервові волокна, які мають більш швидкі темпи спрацьовування, найбільш сприйнятливі до дії місцевої анестезії. Крім того, менші волокна, як правило, більш сприйнятливі, оскільки певний об'єм розчину місцевого анестетика може легше блокувати необхідну кількість натрієвих каналів для повного переривання передачі імпульсу [31-32].

Відчуття болю поширюється через немієлінізовані волокна (волокна С), які більш чутливі до місцевих анестетиків, ніж мієлінізовані волокна (волокна А і В). Цей процес дозволяє таким відчуттям, як вібрація та тиск, залишатися навіть після повного придушення болю [33].

#### 1.1.4 Ад'юванти для місцевої анестезії та їх класифікація

Механізм передачі болю в центральній і периферичній нервовій системі дуже складний і включає низку нейромедіаторів і кілька взаємопов'язаних сигнальних шляхів. Окремий агент може бути не в змозі блокувати передачу болю, діючи на таку складну мережу [34].

Тому до місцевих анестетиків було б доцільно додати інший АФІ, який міг би швидко діяти як сенсорний блок і подовжувати знеболювальний ефект. У свою чергу, це зменшує потребу у вищій дозі анестетика, запобігаючи побічній дії. Таке використання додаткового засобу разом із місцевими анестетиками клінічно називається «мультимодальна периневральна аналгезія». Цей спосіб аналгезії є перевагою з точки зору уникнення потенційної нейротоксичності та пошкодження тканин, спричинених більшою дозою місцевих анестетиків [35].

Велика кількість лікарських засобів з різних класів, таких як опіоїди, НПЗЗ, антагоністи альфа-2-адренорецепторів виявляють синергічний ефект при застосуванні з місцевими анестетиками під час блокади периферичних нервів. Крім того, ці агенти не виявляють нейротоксичності в клінічно значущих дозах. Однак вони мають пов'язані з ними ефекти, такі як гіпотензія, седативний ефект, брадикардія тощо [36].

Застосування ад'ювантів у блокаді периферичних нервів є особливо актуальним у випадку амбулаторних пацієнтів та пацієнтів денного догляду, де продовження анестезії є більш важливим. Крім того, використання ад'ювантів може усунути потребу в безперервному встановленні катетера і таким чином знизити ризик опосередкованої катетером інфекції. Однак у клінічній практиці ад'юванти поєднуються з місцевим анестетиком з метою продовження аналгезії; проте жоден з них досі не схвалений Управлінням з продовольства і медикаментів США (FDA). Застосування таких препаратів є абсолютно не за призначенням і залежить від оцінки анестезіологами співвідношення ризику та користі. Бупренорфін, дексмететомідин і дексаметазон є небагатьма допоміжними речовинами, які мають сильну доказову підтримку на користь використання в комбінації з місцевими анестетиками при блокаді периферичних нервів. Дослідження підтвердили значну перевагу користі над ризиком при застосуванні цих агентів. Тому дебати щодо переваг і обмежень використання такого агента є постійною темою в медичній спільноті [37-39].

Ад'юванти часто використовуються з місцевими анестетиками для їх синергічного ефекту шляхом подовження тривалості сенсорно-моторного блоку та обмеження потреби в кумулятивній дозі. Різні препарати, такі як опіоїди, адреналін, антагоністи альфа-2 адренорецепторів, стероїди, НПЗЗ, мідазолам, кетамін, сульфат магнію та неостигмін використовувалися для потенціювання ефекту місцевих анестетиків [40].

### *Опіюїди*

Опіюїди є найбільш часто використовуваними ад'ювантами для місцевої анестезії, і їхнє використання в нейроаксіальних блоках розвивалося протягом останніх 50 років. Опіюїди підсилюють антиноцицепцію місцевих анестетиків за допомогою рецепторних механізмів, пов'язаних з G білком, викликаючи гіперполяризацію аферентних сенсорних нейронів [41]. Доза, місце ін'єкції, ліпофільність і кислотнo-лужне середовище в місці депонування препарату визначають ступінь ефективності блоку [42].

*Морфін.* Використання морфіну без консервантів з місцевими анестетиками або без них широко використовується при нейроаксіальних блоках у всіх вікових групах [43]. Інtrateкальний морфін у діапазоні доз 100-200 мкг продемонстрував хорошу аналгетичну ефективність, особливо в акушерських та ортопедичних підгрупах [44]. Подібним чином епідуральний морфін також використовувався в широкому діапазоні доз (1-5 мг) і продемонстрував ефективність у різних підгрупах населення [45]. Гідрофільна природа нейроаксіального морфіну призводить до розповсюдження цефаладу, тим самим збільшуючи зону аналгезії. Однак побічна дія його застосування при нейроаксіальних блоках включає пригнічення дихання, нудоту, блювання, свербіж і затримку сечі. Зокрема, є докази того, що інtrateкальне введення морфіну в дозах нижче 100 мкг призводить до менших побічних ефектів у літніх пацієнтів [46]. Застосування морфіну при блокадах периферичних нервів наразі не рекомендується, оскільки дослідження не показали жодних переваг перед внутрішньовенним та внутрішньом'язовим шляхами. Їх побічні ефекти зберігаються незалежно від способу введення [47, 48].

*Фентаніл.* Було також показано, що інtrateкальний фентаніл у діапазоні доз 10-25 мкг подовжує тривалість і ступінь сенсорного блоку зі сприятливим профілем побічних ефектів порівняно з морфіном [49]. Однак епідуральний фентаніл не обов'язково слідує тій самій схемі, і при його

використанні спостерігалася більш висока частота виникнення побічних ефектів [50]. Також було досліджено додавання адреналіну 2 мкг/мл до суміші нейраксіального місцевого анестетика та фентанілу. Проте було продемонстровано, що інстиляція грудного нейрона призвела до меншої нудоти, але його поперекове нейроаксіальне введення не зменшило жодних побічних ефектів, пов'язаних з опіоїдами [51, 52]. Проте численні дослідження не змогли переконливо довести ефективність фентанілу як допоміжного засобу при блокадах периферичних нервів [53-55].

*Суфентаніл.* Інtrateкальний суфентаніл у дозі 5 мкг як ад'ювант до місцевих анестетиків показав хорошу ефективність, однак для менших побічних ефектів діапазон доз повинен бути нижчим (близько 1,5 мкг) [56]. Епідуральна доза суфентанілу становить 0,75-1 мкг/мл, і було показано, що вона надзвичайно ефективна для полегшення болю в різних підгрупах пацієнтів [57, 58].

*Трамадол.* Трамадол є слабким опіоїдом, який діє шляхом блокування каналів  $\text{Na}^+$  і  $\text{K}^+$ , а також блокує рецептори серотоніну та норадреналіну [59]. Інtrateкальне застосування цього опіоїду в дозах від 10 до 50 мг показало неоднозначні результати у різних пацієнтів. З іншого боку, епідуральну дозу 1-2 мг/кг трамадолу використовували в різних типах хірургічних втручань, таких як акушерські, педіатричні операції на черевній порожнині та операції на нижній частині черевної порожнини [60].

Однак використання трамадолу як допоміжного засобу до місцевого анестетика при блокаді периферичних нервів було представлено з суперечливими результатами з невизначеним профілем безпеки. Таким чином, використання цього засобу рекомендовано лише в післяопераційній епідуральній інфузії, а не як допоміжний засіб до місцевих анестетиків при блокаді периферичних нервів [61, 62].

### *Антагоністи альфа-2 адренорецепторів*

*Епінефрин.* Епінефрин є однією з найдавніших добавок до розчинів місцевих анестетиків з рекомендованою дозою 0,5-1,0 мкг/кг у концентрації 5-10 мкг/мл [63]. На додаток до його судинозвужувальної дії, він також, ймовірно, має внутрішні антиноцицептивні властивості, опосередковані активацією альфа-2 адренорецепторів [64]. Питанням, що викликає занепокоєння у зв'язку з використанням безперервної інфузії нейроаксіального адреналіну, є асоціація з важкими неврологічними ускладненнями, а також докази внутрішньої нейротоксичності, пов'язаної з адреналіном [65-67]. Його використання в нейроаксіальній анестезії обмежується застосуванням у якості доповнення до каудального введення бупівакаїну та для виявлення ненавмисного внутрішньосудинного розміщення епідуральних та інших периневральних катетерів [68]. При блокаді периферичних нервів адреналін продемонстрував певну знеболювальну дію з місцевим анестетиком короткої та середньої дії, таким як лідокаїн, але подібні ефекти не спостерігалися з місцевими анестетиками тривалої дії, такими як бупівакаїн і ропівакаїн [69]. Ефект адреналіну при периферичних блоках, здається, значною мірою залежить від його вазоконстрикторної дії, оскільки периневральний адреналін сам по собі не викликає жодних сенсорних або моторних блоків [70, 71].

*Клонідин.* Клонідин є похідним імідазолу з властивостями селективного часткового агоніста, який пригнічує ноцицептивні імпульси шляхом активації постюнкціонального альфа-2-адренорецептора в дорсальному розі спинного мозку [72]. У нейроаксіальних блоках він має локальний вплив на блокування симпатичного відтоку, тоді як у периферичних нервових блоках він продовжує тривалість аналгезії за рахунок гіперполяризації циклічних нуклеотидних катіонних каналів [70, 73].

Клонідин вперше був використаний у 1984 році в епідуральних блоках [74]. Було виявлено, що епідуральний клонідин у дозах

25-50 мкг/год має сприятливий ефект у різних досліджуваних популяціях, таких як інструменти для хребта та ортопедичні процедури [75, 76]. Каудальне введення клонідину в педіатричних вікових групах також продемонструвало значне подовження тривалості аналгезії з мінімальними кардіореспіраторними порушеннями [77, 78]. Інtrateкальне введення клонідину еволюціонувало з точки зору дозування від початкових фаз вищих доз (150 мкг) до звичайного використання менших доз (15-40 мкг) у сучасній практиці, щоб уникнути його серцево-судинних побічних ефектів. Інtrateкальне додавання клонідину до розчинів місцевих анестетиків призводить до збільшення сегментарного поширення сенсорної блокади, затримки регресії таких блоків і зниження частоти невдач із додавання аналгетиків, необхідних у різних хірургічних підгрупах [79, 80]. Застосування клонідину в нейроаксіальних блокадах супроводжувалося побічними ефектами, такими як седативний ефект, брадикардія та гіпотензія, що призвело до необхідності поступової еволюції до сучасних рекомендацій щодо нижчих доз [81].

### ***Стероїди.***

*Дексаметазон.* Дексаметазон широко використовувався протягом останнього десятиліття як допоміжний засіб до місцевих анестетиків при блокадах периферичних і нейроаксіальних нервів. До теперішнього часу дослідникам не вдалося розшифрувати точний механізм його впливу на місцеві анестетики. Проте дослідження показали, що він може впливати на  $K^+$  канали на ноцицептивних С-волокнах через глюкокортикоїдний рецептор, впливаючи на активність волокна [82].

Дексаметазон у діапазоні доз 1, 2, 4 та 8 мг значною мірою показав свою ефективність як допоміжний засіб для місцевої анестезії при різноманітних блокадах, таких як надключичні блоки та блокада плечового сплетення, блокада щиколотки [83, 84]. Насправді мета-аналіз, що вивчає використання дексаметазону як допоміжного засобу при блокаді плечового сплетення, виявив, що він значно подовжує тривалість блокади звичайних

місцевих анестетичних розчинів [85]. Недавнє дослідження Liu [86] продемонструвало, що периневральний дексаметазон (1, 2 і 4 мг) подовжує тривалість аналгезії та моторної блокади бупівакаїну у пацієнтів, які отримували блокаду надключичного нерва плечового сплетення під час амбулаторної операції на плечі. Цей ефект був, незважаючи на той факт, що більшість пацієнтів у досліджуваній популяції, а також контрольній групі також отримували внутрішньовенний дексаметазон, отже, спростовуючи припущення, що периневральний дексаметазон викликав аналгезію через системну абсорбцію [84]. Однак у деяких дослідженнях використання периневрального дексаметазону не дало бажаних результатів, тому продовжують обговорювати, чи аналгезія, спричинена дексаметазоном, пов'язана з його системними ефектами [87].

*Верапаміл.* Верапаміл належить до категорії блокаторів кальцієвих каналів, які використовуються як допоміжний засіб до місцевих анестетиків для блокади периферичних нервів. Верапаміл використовувався на додаток до розчину лігнокаїну/бупівакаїну для лікування плечового сплетення та продемонстрував значний результат у подовженні тривалості дії місцевого анестетика. Він подовжує сенсорний блок, зменшуючи проникність іонів кальцію. Застосування верапамілу при блокаді надключичного плечового сплетення було широко вивчено та визнано ефективним як допоміжний засіб до левобупівакаїну з точки зору швидшого початку та тривалого знеболення [88, 89].

*Кеторолак.* Відомо, що кеторолак подовжує місцеву анестезію у поєднанні з місцевими анестетиками шляхом інгібування простагландину. Препарат відноситься до класу парентеральних НПЗЗ. Дослідження показали, що додавання кеторолаку до іншого місцевого анестетика лідокаїну (1,73% лідокаїну плюс внутрішньовенно кеторолак) покращило тривалість аналгезії при блокаді периферичного нерва в гомілковостопному суглобі в педіатричній хірургії [90]. В іншому дослідженні кеторолак не виявився кращим, ніж дексмететомідин,

оскільки ад'ювант при блокаді підключичного плечового сплетення з точки зору тривалості та початку моторної сенсорної блокади [91].

### ***Інші препарати.***

***Магній.*** Магній в основному модулює приплив кальцію в клітину, діючи як антагоніст NMDA (N-метил-d-аспартат). У попередніх дослідженнях зазначалося, що додавання магнію може подовжувати периферичний нервовий блок при додаванні до бупівакаїну [92] прилокаїну [93] та левобупівакаїну [94]. Крім того, також повідомлялося, що магній збільшує активність лідокаїну шляхом підвищення порогу А-бета-волокон в експериментальних моделях щурів [95].

Основна перевага магнію полягає в тому, що жодна з цих робіт не повідомляє про побічні ефекти, пов'язані з ад'ювантом. У дослідженні Lee M. та ін. повідомлялося про нудоту в перші 12 годин після блокади міжлусковинного нерва, коли використовувалася більш висока доза магнію (200 мкг) [92]. Подібним чином, в іншому дослідженні на тваринах, серйозне пошкодження нерва, викликане інтратекальним введенням повідомляється про введення магнію [96]. Ці дослідження показали, що хоча магній надійно подовжує нервову блокаду, його застосування не рекомендується через меншу кількість проведених клінічних випробувань.

***Гідрокарбонат натрію.*** Зазвичай бікарбонат натрію додають до будь-якого розчину місцевого анестетика для підлужнення, яке полегшує проходження хімічної речовини через ліпідну мембрану, що призводить до посилення нервової блокади [97]. Серед деяких місцевих анестетиків бупівакаїн може підлужуватися за допомогою нижчої концентрації бікарбонату натрію, щоб запобігти випаданню в осад основ, присутніх у розчині. Отже, можна з упевненістю зробити висновок, що ефект бікарбонату натрію неясний, і його слід застосовувати лише з деякими блоками периферичних нервів [98].

Ад'ювант до місцевих анестетиків – це розвиваюча та захоплююча галузь практики анестезії з новою технологією, яка обіцяє покращити

задоволеність та безпеку пацієнтів. При застосуванні ад'ювантів до місцевих анестетиків слід брати до уваги наявні докази та рекомендовані безпечні діапазони доз, ефективні способи введення, профіль побічних ефектів від використання таких допоміжних засобів. Очікується, що пошук новітніх молекул і методів, що дозволить отримувати менші периневральні дози місцевого анестетика, посилений аналгетичний ефект і покращений профіль безпеки, буде керувати подальшими дослідженнями в майбутньому, щоб заповнити нинішню прогалину в доказах щодо використання ад'ювантів для місцевих анестетиків [40].

#### 1.1.5 Використання місцевих анестетиків у стоматологічній практиці

Найбільш широко використовуваними препаратами в стоматології є місцеві анестетики [99]. Без використання місцевої анестезії сучасна стоматологія була б неможливою. З метою досягнення місцевої анестезії стоматолог має доступ до різноманітних інструментів і технік. Проте парадоксально, що хоча місцева анестезія дозволяє проводити стоматологічні процедури без відчуття болю, вона також викликає у пацієнтів найбільший дискомфорт і страх [100].

Страх перед голками або голкофобія є добре відомим страхом, який турбує багатьох пацієнтів, особливо під час їх першого візиту до стоматолога. Однак такий страх перед голками не обмежується лише стоматологією, але також може бути тривожним досвідом для пацієнтів, які отримують будь-яку медичну допомогу, наприклад вакцинацію та взяття зразків крові [101]. Фобія голок може продовжувати турбувати пацієнтів під час кожного візиту до стоматолога, якщо стоматолог не лікує її належним чином. Якщо на такі страхи не звернути належної уваги, пацієнти можуть уникати лікування зубів [102]. Стоматологи у своїй повсякденній практиці стикаються з пацієнтами з фобією голок, для яких використовуються різні техніки, щоб задовольнити їхні потреби [103]. Кожного разу, коли пацієнти відчувають болючу стоматологічну

процедуру, це створює порочне коло ухилення від лікування зубів, що робить ефективну анестезію життєво важливим компонентом майже кожної стоматологічної процедури [104].

Підтримка хорошого здоров'я порожнини рота часто вимагає оперативного втручання. Через страх болю та/або проблеми з поведінням із зубами деякі діти можуть бути не в змозі співпрацювати для лікування лише за допомогою місцевої анестезії та психологічної підтримки [105]. Болісне лікування зубів викликає страх і тривогу, що посилює відчуття болю [106]. У дітей введення місцевої анестезії викликає страх і тривогу, що тісно пов'язане з болем і дискомфортом [107]. Існує тісний зв'язок між стоматологічним занепокоєнням дитини та болем. Ін'єкційне введення місцевої анестезії все ще є найпоширенішим підходом, який використовується в стоматології [108, 109].

Усунення чутливості в невеликій частині тіла шляхом зовнішнього і локального введення анестетиків у вигляді кремів, мазей, гелів або спреїв при нанесенні на ділянку шкіри або слизової оболонки є актуальним у стоматологічній практиці. Анестезія із застосуванням наведених вище лікарських форм не спричиняє біль як голки при ін'єкціях, має мінімальні побічні ефекти, і, отже, може призвести до покращення поведінки щодо лікування зубів [110, 111]. Дія місцевих анестетиків у формі м'яких лікарських засобів і спреїв посилюється при сухій слизовій оболонці, тому перед застосуванням поверхні необхідно добре висушити [112].

Місцевий анестетичний гель/мазь легкий у використанні і не чутливий до техніки. Таким чином, місцевий анестетик – гель/мазь став «святим Граалем» безболісної техніки місцевої анестезії в дитячій стоматології. Місцеві анестетики у формі гелю/мазі мають здатність проникати через слизову оболонку порожнини рота та виробляти аналгезію [113]. Місцевий анестетик блокує проведення сигналів від кінцевих волокон чутливих нервів, таким чином створюючи поверхневу анестезію на глибину 2-3 мм. Ця зміна відбувається внаслідок зміни

передачі через чутливі до напруги натрієві канали, що призводить до збільшення порогу потенціалу дії. Ця властивість місцевої анестезії дозволяє ефективно мінімізувати біль при введенні голки [113, 114].

Гель/мазь для місцевого знеболення визнаний безпечним і ефективним як зовнішнє джерело для тимчасового полегшення болю внаслідок незначних травм слизової оболонки або ясен, незначних стоматологічних процедур, прорізування зубів тощо [114].

У сучасній стоматологічній практиці безпечно та ефективно лікування болю має вирішальне значення. Для більшості клінічних ситуацій нашого наявного арсеналу для введення розчинів місцевих анестетиків у верхню та нижню щелепу достатньо. Для інвазивних стоматологічних процедур, включаючи препарування порожнини, препарування зуба, видалення кореня, хірургічні процедури або необхідну терапію пульпи, застосовуються місцеві анестетики. Місцеві анестетики використовуються майже для всіх стоматологічних процедур, за винятком огляду, профілактики ротової порожнини та застосування фтору, залежно від терпимості пацієнта до болю або рівня страху [115].

#### 1.1.6 Новокаїн як представник місцевих анестетиків

Прокаїн або новокаїн – АФІ, що відноситься до групи аміноєфірів місцевих анестетиків [116]. Німецький хімік Альфред Ейнхорн ще в 1892 році почав моделювати структурну формулу кокаїну, алкалоїду, видобутого з листя *Erythroxylum coca* і першого відомого місцевого анестетика, щоб отримати молекули, що менш викликають звикання, але з аналогічною або посиленою анестезуючою дією. Таким чином, він синтезував прокаїн – перший ін'єкційний анестетик, який увійшов у медичну практику під торговою назвою «*новокаїн*», що означає «новий кокаїн», від латинського *nov* – «новий» і *каїн* – загального закінчення алкалоїдів, що використовуються як анестетики [117]. Історично новокаїн використовувався для місцевої, регіонарної та нейроаксіальної анестезії

шляхом місцевої інфільтрації, блокади периферичних нервів та інтратекальної ін'єкції [118].

Новокаїн – перший ін'єкційний анестетик, який складався з трьох структурних компонентів: ліпофільного ароматичного кільця, гідрофільної кінцевої аміногрупи та проміжної складноєфірної групи структурна формула представлена на рис. 3. Ароматичне кільце допомогло покращити розчинність у ліпідах та сприяло дифузії через мембрану нейронів, що було пов'язано з ефективністю анестетиків. Проміжна зв'язуюча група впливала на спосіб метаболізму. Кінцева аміногрупа може надати анестетику бінарний активний/неактивний стан.

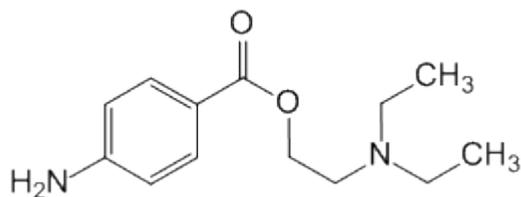


Рисунок 1.3 – Структурна формула новокаїну

Прокаїн є похідним п-амінобензойної кислоти та є одним із найстаріших місцевих анестетиків ефірного типу. Прокаїн використовується для широкого спектру клінічних нервових блокад і не має сильної місцевої та системної токсичності кокаїну. АФІ залишається молекулою-прототипом, з якою порівнюють наступні аналоги. Прокаїн виявляє значно менший ступінь токсичності та подразнення, добре переноситься та характеризується підвищеною стабільністю у формі розчину. Дія препарату починається через 2-5 хвилин, а тривалість його дії невелика – до 60 хвилин. Зазвичай разом із цим судинорозширювальним препаратом призначають судинозвужувальні засоби, щоб уповільнити його всмоктування та збільшити тривалість дії. Адреналін звужує кровоносні судини поблизу ін'єкції прокаїну, таким чином перешкоджаючи вимиванню прокаїну в кров і подовжуючи тривалість його дії. Новокаїн

застосовують для інфільтраційної анестезії, блокади периферичних нервів, спинномозкової анестезії [119, 120].

Прокаїн застосовують для місцевої інфільтраційної анестезії (рани, малі хірургічні втручання, лікування зубів), місцевої, регіонарної та нейроаксіальної анестезії опіків та пошкодженої шкіри [121].

На відміну від інших місцевих анестетиків новокаїн не викликає алергічних реакцій у пацієнтів. Прокаїн стабілізує мембрани нервів, симпатичних нервів і тучних клітин. Він посилює вазодилатацію та легко метаболізується в плазмі ферментом псевдохолінестеразою шляхом гідролізу до пара-амінобензойної кислоти та діетиламіноетанолу [120].

Місцевий анестетик прокаїн, крім його знеболювальних властивостей, привернув увагу своєю потенційною роллю в регенерації тканин. Фактично, у низьких концентраціях прокаїн демонструє антиоксидантні та цитопротекторні властивості при різних хворобливих станах, таких як запалення, сепсис, інтоксикація, атерогенез і нейродегенерація, що призводить до відновлення тканин і, зрештою, до ефекту «антистаріння» [117]. Крім того, прокаїн є кращим місцевим анестетиком у нервовій терапії (додаткове лікування, призначене для усунення хронічного болю) завдяки його здатності впливати на метаболізм цитокінів, таких як інтерлейкін 6 (IL-6) і фактор некрозу пухлин  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) і сприяти протизапальній реакції [122-124]. Ці властивості призвели до дослідження терапевтичного потенціалу прокаїну для лікування регенеративних процесів [125].

На сьогоднішній день прокаїн залишається одним із актуальних місцевих анестетиків через його низьку токсичність та малу ймовірність викликати алергію. Тому здійснюються пошук методів пролонгування даного АФІ. Для зменшення гідролізу новокаїну необхідно зменшити активність ферменту бутирилхолінестерази, яка розкладає даний АФІ при потраплянні в кров. Тому необхідно здійснювати пошук сполук, які будуть пригнічувати фермент в місці введення новокаїну.

## 1.2 Холінестерази та їх роль в організмі людини

Сироватка крові – це рідина, яка містить 60-80 мг білка/мл на додаток до різних малих молекул, включаючи солі, ліпіди, амінокислоти та цукри. Вважається, що в сироватці може бути присутнім до 10 000 білків, концентрація яких становить щонайменше 9 порядків. Білки сироватки крові виконують різні функції, включаючи транспорт ліпідів, гормонів і вітамінів. Вони відповідають за підтримку кислотно-лужної рівноваги, онкотичного тиску, в'язкості плазми і функціонування імунної системи. Основні білкові компоненти сироватки включають альбумін, імуноглобуліни, трансферин, гаптоглобін і ліпопротеїни [126]. Крім цих основних компонентів, білки також можуть виділятися в сироватку з клітин і тканин у результаті хворобливих процесів, апоптозу, некрозу та гемолізу. Наявність цих компонентів у крові дає можливість використовувати спрямовану протеоміку для виявлення біомаркерів хворобливих станів [127].

З кількох сотень різних білків сироватки крові лише деякі визначаються лабораторною діагностикою. Один із сироваткових білків, бутирилхолінестераза (BChE), також відомий як холінестераза плазми або псевдохолінестераза, є серингідролазою, присутньою майже в усіх тканинах ссавців з найвищими рівнями, виявленими в плазмі та печінці [128, 129].

Холінестерази відіграють важливу роль у функціонуванні як периферичної, так і центральної нервової системи. Це сімейство серингідролаз складається з двох основних форм: ацетилхолінестерази (AChE) та бутирилхолінестерази [130].

BChE гідролізує ацетилхолін і всі хімічні речовини, що містять складноефірні зв'язки, достатнього розміру, щоб поміститися в кишеню активного центру, включаючи анестетики, такі як сукцинілхолін і прокаїн, і наркотики, такі як кокаїн і героїн [131-133]. Крім того, BChE у плазмі

служить першою лінією захисту від токсичних сполук, які потрапляють у кровотік і можуть пригнічувати активність АСhЕ. ВСhЕ секвеструє (необоротно зв'язує) інгібітори ацетилхолінестерази, що діють на нервово-м'язове з'єднання, такі як органофосфати, бойові нервово-паралітичні речовини та пестициди, таким чином захищаючи нервову систему до того, як отрути досягнуть своєї мети, тобто синаптичної АСhЕ, і нададуть ефект [134].

ВСhЕ також є ферментом-мішенню для інгібіторів холінестерази, які збільшують доступність нейромедіаторів у синапсах головного мозку та використовуються клінічно як основа терапії хвороби Альцгеймера [135]. Тим не менш, точна фізіологічна функція ВСhЕ залишається невідомою, але дослідження за останні два десятиліття виявили нові ролі ВСhЕ. Було показано, що ВСhЕ гідролізує гормон голоду грелін, таким чином зменшуючи ожиріння, а також агресію та соціальний стрес у мишей [136, 137].

Виходячи з вищесказаного, як АСhЕ, так і ВСhЕ вважаються дуже актуальними мішенями в межах фармакологічних досліджень. Для нейродегенеративних розладів, таких як хвороба Альцгеймера, існує твердий консенсус щодо того, що оборотні інгібітори АСhЕ/ВСhЕ можуть, принаймні тимчасово, полегшити симптоми і підвищити когнітивні здібності людей. Інші ліганди холінестерази, а саме реактиватори холінестерази, зазвичай наділені сильною нуклеофільною функцією, можуть повернути незворотну дію фосфорорганічних сполук (паралітичних речовин і пестицидів). Окрім розглянутих аспектів, АСhЕ та ВСhЕ відіграють важливу роль у багатьох інших біологічних процесах, включаючи токсикологію пестицидів, запальні реакції та патогенез нейродегенеративних захворювань, таких як хвороба Паркінсона і деменція з тільцями Леві [130].

## 1.3 Антигістамінні активні фармацевтичні інгредієнти

### 1.3.1 Фармакологічна дія антигістамінних активних фармацевтичних інгредієнтів

Антигістамінні препарати або антагоністи  $H_1$ -рецепторів – це група АФІ, які мають здатність пригнічувати різні прояви алергічних реакцій. В основному вони діють на запобігання взаємодії гістамінних рецепторів через конкуренцію з гістаміном, а не для пригнічення вивільнення гістаміну. Вони терапевтично корисні для запобігання гістамінним ефектам, таких як алергічний риніт і алергічні захворювання шкіри [131].

Фізіологічні ефекти гістаміну, такі як нежить, чхання, сльозотеча та кропив'янка, добре знайомі людям, які страждають на алергію. Під час алергічних реакцій спричинене алергеном перехресне зв'язування IgE – рецептор 1 Fcε індукує вивільнення гістаміну з попередньо сформованих накопичень у тучних клітинах і базофілах. Потім гістамін діє на клітини гладеньких м'язів судин і ендотеліальні клітини, викликаючи вазодилатацію та підвищення проникності судин і класичні алергічні симптоми, такі як «здуття» на шкірі. Гістамін, метаболіт гістидину, виконує безліч інших біологічних функцій, включаючи регуляцію нейротрансмісії, секрецію шлункової кислоти та імунні відповіді [132].

Гістамін – це біогенний амін, який відіграє важливу роль у різних фізіологічних і патофізіологічних станах, активуючи чотири різні рецептори, пов'язані з G-білком (GPCR), класифіковані як  $H_1R$ ,  $H_2R$ ,  $H_3R$  і  $H_4R$  [133]. Ці чотири рецептори є або добре встановленими мішенями для лікарських засобів, або оцінюються щодо пов'язаних захворювань, наприклад, шляхом націлювання на  $H_4R$  для протизапальних захворювань [134, 135]. Серед них  $H_1R$  широко поширений по всьому тілу в епітеліальних клітинах і гладких судинних, нейрональних, гліальних та імунних клітинах [136]. При активації гістаміном, що вивільняється тучними клітинами або базофілами,  $H_1R$  може спричинити алергічні та

запальні симптоми, і тому він був широко об'єктом розробки антигістамінних препаратів [137].

Чотири гістамінові рецептори локалізовані в різних місцях організму, і вони відповідають за різні дії. Звичайно, для антагоністів  $H_1R$  рецептор  $H_1$  має велике значення і бере участь у алергічних реакціях, таких як свербіж, еритема та набряк. Крім того, можна спостерігати поведінкові ефекти та модуляцію імунних клітин.

Вплив на імунні клітини також пов'язаний з  $H_2$ -рецептором, який також індукує секрецію соляної кислоти в парієтальних клітинах шлунка.  $H_3$ -рецептор головним чином задіяний у центральній нервовій системі (ЦНС) для регуляції поведінки та температури тіла та зменшення виділення норадреналіну. Нарешті, рецептор  $H_4$  відіграє роль у регуляції імунних клітин і бере участь у алергічних та імунологічних розладах, таких як астма.

У нервовій системі гістамін бере участь у передачі сигналів на кількох рівнях, а рецептори гістаміну гетерогенно присутні на пре- та постсинаптичних нервових закінченнях по всій ЦНС. Відомо, що гістамін бере участь у багатьох видах діяльності ЦНС, включаючи неспання та когнітивні функції, а антагоністи гістаміну є частиною арсеналу лікування багатьох розладів ЦНС, включаючи сонливість [138].

На сьогоднішній день у світі доступно понад 45  $H_1R$ -антигістамінних препаратів, крім того, постійно досліджуються нові антигістамінні препарати [138, 139]. З моменту появи першого антигістамінного препарату в 1937 році антигістамінні препарати пройшли процес розробки першого покоління, другого покоління і тепер нових антигістамінних препаратів третього покоління. Хоча антигістамінні препарати першого покоління, такі як хлорфенірамін і димедрол, колись широко використовувалися в клінічній практиці, вони викликають несприятливі реакції ЦНС через їх низьку селективність рецепторів і здатність долати гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) і зв'язуватися з  $H_1R$  в ЦНС [139, 140].

Завдяки введенню нових хімічних груп, таких як карбоксильні групи в поєднанні з протонуваними амінами, були послідовно розроблені антигістамінні препарати другого покоління. Антигістамінні препарати другого покоління мають високу селективність щодо  $H_1R$ , рідко проникають через ГЕБ і переважно зв'язуються з периферичними  $H_1R$  [141]. Таким чином, антигістамінні препарати другого покоління викликають небагато побічних ефектів з боку ЦНС або взагалі не викликають їх [142]. В табл. 3.1 представлені фармакологічні та фармакодинамічні властивості антигістамінних АФІ.

Таблиця 3.1 – Фармакологія та фармакодинаміка антигістамінних АФІ [143]

Антигістамінний АФІ	Час до досягнення максимальної концентрації в плазмі ( $t_{max}$ , год)	Кінцевий період напіввиведення ( $t_{1/2}$ , год)	Початок/тривалість дії, год
<i>Перше покоління</i>			
Хлорфенірамін	2,8±0,8	27,9±8,7	3/24
Димедрол	1,7±1,0	9,2±2,5	2/12
Гідроксизин	2,1±0,4	20,0±4,1	2/24
<i>Друге покоління</i>			
Цетиризин	1,0±0,5	6,5-10	1/≥24
Лоратадин	1,2±0,3	7,8±4,2	2/24
Рупатадин	0,75-1	6	2/24
Біластин	2,6-5,7	10,3-19,3	2/≥24
<i>Третє покоління</i>			
Дезлоратадин	1-3	27	2/≥24
Левоцетиризин	0,8±0,5	7±1,5	1/≥24

Незабаром після виходу антигістамінних АФІ першого покоління на ринок було повідомлено про потенційні серйозні побічні ефекти, пов'язані

з їх використанням [144, 145]. Ці старіші антигістамінні препарати мають низьку рецепторну селективність і неспецифічно зв'язують мускаринові, серотонінові та  $\alpha$ -адренергічні рецептори, а також калієві іонні канали серця, що призводить до кількох нестерпних і потенційно небезпечних для життя побічних ефектів [146]. Вони також проникають через гематоенцефалічний бар'єр і можуть призвести до значного пригнічення ЦНС і токсичності, що призводить до психомоторних порушень, коми і навіть смерті [147]. Серцева токсичність викликає все більше занепокоєння у зв'язку з використанням антигістамінних препаратів першого покоління, особливо серед пацієнтів похилого віку зі значними супутніми захворюваннями та поліпрагмазією через лікарські взаємодії [148, 149].

Антигістамінні ЛЗ першого покоління зазвичай використовуються як засоби для сну через їхні сильні седативні властивості. Доза, яка використовується для індукції сну, є тією ж дозою, що використовується для симптомів риніту. Незважаючи на їх седативний ефект, ці препарати не призводять до якісного сну [150]. Після нічної дози хлорфеніраміну (першого покоління) на наступний день спостерігаються ефекти «похмілля», такі як порушення пильності, розділення уваги, робоча пам'ять, сенсорно-моторна продуктивність і скорочення затримки до денного сну [151].

Неседативні антигістамінні ЛЗ другого та третього покоління були розроблені зі зниженою здатністю долати ГЕБ і без антихолінергічних ефектів. Спочатку доступний для клінічного використання з 1981 року, цей зростаючий клас АФІ був широко вивчений у високоякісних, рандомізованих контрольованих клінічних дослідженнях [152, 153]. Ці дослідження продемонстрували безпеку навіть у схемах високих доз не за призначенням [154]. Також було встановлено, що вони мають еквівалентний або швидший початок дії порівняно з антигістамінними першого покоління [155, 156].

Рівень сонливості, який відчувають пацієнти, які приймають антигістамінні нового покоління, залежить від конкретного препарату та дози. Лоратадин, фексофенадин, дезлоратадин, рупатадин і біластин є антигістамінними препаратами з найменшою седативною дією, і наразі лоратадин, фексофенадин і дезлоратадин є санкціонованим вибором для пілотів, водіїв вантажівок та інших осіб, які виконують складні завдання, такі як керування важкою технікою, порівняно з цетиризином, який має низький седативний вплив [157-159].

Високоякісні випробування довели, що антигістамінні АФІ нового покоління є кращими за безпекою, швидшим початком дії та покращеною ефективністю, тривалістю дії порівняно із антигістамінними АФІ першого покоління [159].

Будучи добре вивченими, недорогими та широко доступними, антигістамінні АФІ другого та третього покоління є перспективними кандидатами для перепрофілювання ліків. Перепрофілювання лікарського засобу – це стратегія визначення нових способів використання схвалених або досліджуваних АФІ, які виходять за межі первинного медичного показання. Переваги очевидні: потенційно перепрофільні АФІ вже були достатньо протестовані та визнані безпечними на доклінічних моделях і на людях [160]. Яскравим прикладом АФІ є ацетилсаліцилова кислота. Первинним медичним показанням є жарознижувальна, болезаспокійлива та протизапальна дія. А вторинним впливом було виявлено профілактику серцево-судинних захворювань [161].

Потенційним кандидатом для визначення плейотропних властивостей є левоцетиризин дигідрохлорид. Останні дослідження підтверджують його роль в інгібуванні медіаторів запалення, а саме простагландину D2 і лейкотрієнів. Також проведено ряд досліджень щодо пригнічення активності ферменту АСhЕ, яка бере участь в нейродегенеративних розладах [162].

### 1.3.1 Фармакологічні та плейотропні властивості левоцетиризину

Левоцетиризину дигідрохлорид – пероральний неседативний антигістамінний АФІ третього покоління, який використовується для полегшення симптомів сезонного та цілорічного алергічного риніту, сінної лихоманки та для лікування хронічної ідіопатичної кропив'янки. Він має вдвічі більшу спорідненість до  $H_1$ -рецепторів гістаміну порівняно з цетиризином гідрохлоридом [163]. Левоцетиризину дигідрохлорид швидко та екстенсивно всмоктується після перорального прийому, причому пікова концентрація в плазмі зазвичай досягається через 0,9 години. Антигістамінний ефект настає через 1 год. Симптоматичне поліпшення спостерігається вже через 1 день після початку терапії алергічного риніту або хронічної ідіопатичної кропив'янки. Тривалість антигістамінного ефекту зберігається щонайменше протягом 24 годин [164, 165].

Левоцетиризин є потужним антигістамінним засобом, про що свідчить його здатність пригнічувати шкірний свербіж, спричинений гістаміном, а також реакцію хрипа та запалення [166]. Модель набряків і спалахів на шкірі людини, спричинених гістаміном – це широко використовувана відтворювана та стандартизована методологія, яка дає об'єктивну оцінку ефективності антигістамінних препаратів у людей разом із будь-якими відмінностями у початку та тривалості дії. Більшість цих досліджень показали, що левоцетиризин є найпотужнішим із протестованих антигістамінних препаратів, включаючи вихідну сполуку цетиризин [167]. Великі, добре сплановані контрольовані клінічні випробування продемонстрували ефективність левоцетиризину у дорослих з алергічним ринітом і хронічною ідіопатичною кропив'янкою [168, 169], тоді як добре проведені дослідження продемонстрували, що левоцетиризин є безпечним і ефективним у маленьких дітей з атопічним ринітом [170]. Левоцетиризин, очевидно, має значний вплив на закладеність носа [171]. Позитивний вплив на закладеність носа є важливим відкриттям, оскільки

багато антигістамінних препаратів є неефективними в цьому відношенні. Дійсно, вважається, що гістамін не є основною причиною закладеності носа, а є наслідком інших медіаторів, отриманих із тучних клітин, включаючи простагландин D2 і лейкотрієни, що діють узгоджено [172]. Позитивний ефект левоцетиризину на цей важливий симптом алергічний риніт, ймовірно, зумовлений його додатковими протизапальними властивостями. Дослідження механізмів, що лежать в основі ефектів H<sub>1</sub>-антигістамінних препаратів, показали, що левоцетирин, окрім потужного антигістамінного ефекту, виявляє протизапальну дію, деякі з яких не можуть бути пов'язані з блокадою H<sub>1</sub>-рецепторів. Ці протизапальні дії спостерігаються при клінічно значущих концентраціях як *in vitro*, так і *in vivo* [173, 174].

Що стосується його фармакологічного профілю, левоцетирин демонструє швидке всмоктування та високу біодоступність, що забезпечує швидкий початок і тривалий антигістамінний ефект. Ці спостережувані ефекти віддзеркалюються розрахунками зайнятості рецептора гістаміну H<sub>1</sub>, які показують швидку та тривалу присутність левоцетиризину в місці його дії. З точки зору безпеки, левоцетирин демонструє низький потенціал лікарської взаємодії разом із відсутністю впливу на когнітивні функції, психомоторну функцію та серцево-судинну систему [175].

Лікарські засоби на основі левоцетиризину зазвичай присутні на фармацевтичному ринку у вигляді таблеток і перорального розчину для застосування у дорослих і дітей віком від 2 років для симптоматичного лікування алергічного риніту (включаючи персистуючий алергічний риніт) і хронічної ідіопатичної кропив'янки. Зовсім недавно таблетки левоцетиризину під торговою назвою «Ксізал» були схвалені FDA для використання у дорослих і дітей старше 6 років у Сполучених Штатах [176].

Левоцетиризину дигідрохлорид володіє антигістамінною активністю щодо різних медіаторів алергії. Фармакологічна активність показує, що

левоцетиризин здатний модифікувати медіатори алергії, які виробляються еозинοфілами, такі як цитокіни, антипротеїнази та фактор росту [177].

Місцеве застосування левоцетиризину зменшує системні побічні ефекти, такі як сухість у роті, лихоманка та кашель, і забезпечує цілеспрямовану терапію лікування в місці нанесення [176].

На сьогоднішній день на фармацевтичному ринку відсутні лікарські форми, які містять левоцетиризин для місцевого застосування. Однак такі фактори, як розчинність, забезпечення чудового утримування АФІ і проникнення, зменшення системних побічних ефектів шляхом уникнення метаболізму першого проходження, забезпечення швидкої та контрольованої доставки, посилення терапевтичного ефекту, забезпечення спеціального націлювання на захворювання та забезпечення більшої кількості активних інгредієнтів в більш глибокому шарі шкіри є необхідними для ефективного лікарського засобу місцевого застосування.

Отже, існує потреба в розробці препарату, який може відповідати більшості цих вимог [177].

## Висновки до розділу 1

Лікарські засоби для місцевого знеболення застосовують у хірургічній практиці вже понад століття для блокування болю в окремих ділянках тіла під час операцій. Їхня значущість у місцевій та регіональній анестезії не втрачає актуальності. Першим синтезованим та відомим місцевим анестетиком залишається прокаїн гідрохлорид або новокаїн. Ця діюча речовина є молекулою-прототипом, з якою порівнюють усі подальші аналоги.

На сьогоднішній день новокаїн залишається одним із актуальних місцевих анестетиків через низьку токсичність та малу ймовірність алергічних реакцій. Основним його недоліком є розкладання в плазмі крові під впливом ферменту бутирилхолінестерази. Сполуки, які будуть пригнічувати фермент в місці введення новокаїну є потенційними кандидатами для пролонгування дії анестетика.

В даній роботі такими потенційними кандидатами для пролонгування дії новокаїну розглянуто антигістамінні АФІ. Потужним антигістамінним АФІ третього покоління є левоцетиризин дигідрохлорид. Фармакологічна активність левоцетиризину свідчить про його здатність впливати на медіатори алергії, які виробляються еозинофілами, зокрема цитокіни, антипротеїнази та фактори росту. Відомо, що місцеве застосування левоцетиризину мінімізує системні побічні ефекти, такі як сухість у роті, лихоманка та кашель, забезпечуючи при цьому цілеспрямовану терапію безпосередньо в місці нанесення.

Тому припускається, що використання левоцетиризину у комбінації із місцевими анестетиками потенційно може стати перспективним рішенням для підвищення їхньої ефективності та/або подовження тривалості знеболення.

## РОЗДІЛ 2. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ЛЕВОЦЕТИРИЗИНУ НА ШВИДКІСТЬ ГІДРОЛІЗУ НОВОКАЇНУ

### 2.1 Матеріали та методи дослідження

В ході досліджень використовували наступне обладнання: УФ-спектрофотометр SPECORD 200 (Analytic Jena, Німеччина), кювети з кварцового скла з товщиною оптичного шару 1 см, лабораторна установка водопідготовки, RO-4 (Werner, Німеччина), одноканальні автоматичні дозатори 50, 200, 1000 мкл, пробірки типу Eppendorf об'ємом 2 мл, ваги аналітичні AccuLub ALC 110,4 (Sartorius, UK), водяна баня Brookfield TC-200(Brookfield, UK).

Реактиви: контрольна сироватка ЕРБА НОРМ (Чехія, Erba Lachema s.r.o) виготовлена з сироватки крові людини у вигляді ліофілізату, розчин прокаїну гідрохлорид з концентрацією 10 мкМ, розчин левоцетиризину дигідрохлорид різних концентрацій (25, 50, 75 мкМ), буфер фосфатний (рН=7,6).

Приготування робочих розчинів:

Фосфатний буфер рН=7,6 готували наступним чином: 2,78 г  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  розчиняли в 100 мл води очищеної, а 35,85 г  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 12\text{H}_2\text{O}$  – в 500 мл води очищеної. Потім змішували 65 мл розчину  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  та 435 мл розчину  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 12\text{H}_2\text{O}$ . Приготовлений розчин доводили до 1 л водою очищеною.

Приготування розчину контрольної сироватки. Флакон з ліофілізованою сироваткою крові обережно відкривали, не допускаючи втрату ліофілізату. У флакон додавали 5 мл AQUA-4, яка входить в комплект. Закривали флакон і обережно перемішувати круговими рухами до повного розчинення ліофілізату без допускання спінювання. Не збовтували. Перед використанням дали час постояти 30 хв при кімнатній температурі в темному місці.

## 2.2 Проведення дослідження впливу левоцетиризину на швидкість гідролізу новокаїну

Визначення швидкості гідролізу новокаїну проводилося спектрофотометричним методом за таких параметрів:

- довжина хвилі – 290 нм;
- температура –  $37 \pm 0,1^\circ\text{C}$ ;
- час виміру – 30 хвилин;
- інтервал – 75 секунд.

### *Контрольна система*

В якості контролю використовували систему, що складалася із фосфатного буферу ( $\text{pH}=7,6$ ) об'ємом 1430 мкл, розчиненого ліофілізату сироватки крові 50 мкл. Кювету зі зразком інкубували протягом 5 хв при температурі  $37 \pm 0,1^\circ\text{C}$ . Після інкубації в кювету вносили розчин новокаїну об'ємом 50 мкл з концентрацією 10 мкМ.

### *Розчин порівняння*

Для порівняння використовували розчин, що містив фосфатний буфер ( $\text{pH}=7,6$ ) об'ємом 1480 мкл та 50 мкл розчинений ліофілізат сироватки крові.

### *Досліджувана система*

В кварцову кювету вносили відповідно фосфатний буфер ( $\text{pH}=7,6$ ) об'ємом 1400 мкл, розчинений ліофілізат сироватки крові 50 мкл та 30 мкл розчину левоцетиризину. Кювету зі зразком інкубували протягом 5 хв при температурі  $37 \pm 0,1^\circ\text{C}$ . Після інкубації в кювету вносили розчин новокаїну 50 мкл з концентрацією 10 мкМ. Загальний об'єм суміші в кюветі складав 1530 мкл.

Для точності дослідження кожен вимір проводили три рази. Як досліджуваний розчин використовували антигістамінний активний фармацевтичний інгредієнт левоцетиризин дигідрохлорид різних концентрацій (25, 50, 75 мкМ).

### 2.3 Результати дослідження

В ході роботи проведено дослідження впливу антигістамінного активного фармацевтичного інгредієнту левоцетиризину дигідрохлориду в системі гідролізу новокаїну. Результат швидкості гідролізу новокаїну в залежності від концентрацій левоцетиризину представлені на рис. 2.1.

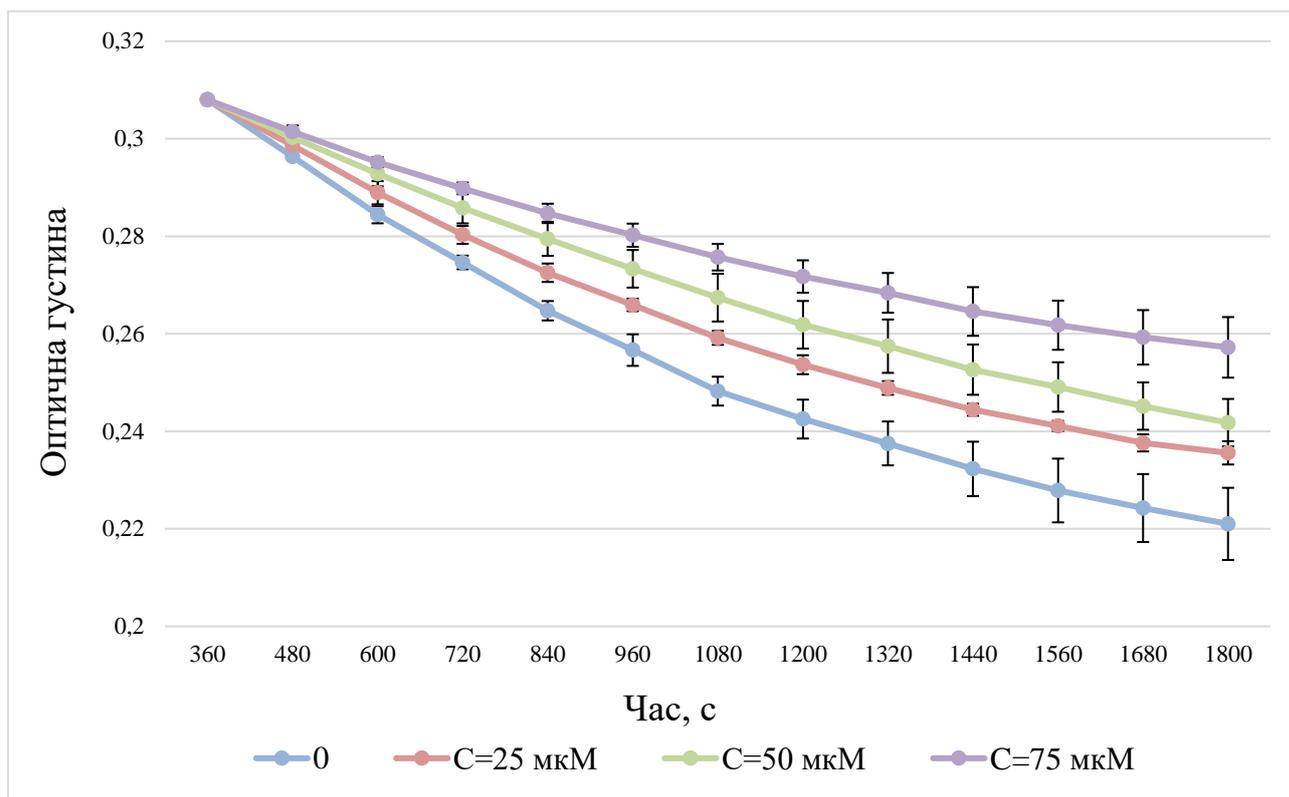


Рисунок 2.1 – Вплив різних концентрацій левоцетиризину (25, 50, 75 мкМ) на швидкість гідролізу новокаїну бутирилхолінестеразою в порівнянні з контрольною системою (без АФІ)

З вище наведеного графіку видно, що левоцетирин пригнічує активність ферменту бутирилхолінестерази в системі гідролізу новокаїну. Найбільш виражене гальмування реакції спостерігається за концентрації АФІ 75 мкМ.

Швидкість гідролізу новокаїну бутирилхолінестеразою в присутності антигістамінного АФІ кількісно визначали шляхом розрахунку константи швидкості першого порядку за формулою 2.1:

$$K_H^1 = \frac{1}{t} \times \ln \frac{D_\infty - D_0}{D_\infty - D_t} \quad (2.1)$$

де,

$t$  – час у момент вимірювання;

$D_\infty$  – максимальна оптична густина;

$D_0$  – оптична густина на початку вимірювання;

$D_t$  – оптична густина у момент вимірювання.

Результати розрахунку кількісного визначення константи швидкості першого порядку в системі гідролізу новокаїну представлені табл. 2.1.

Таблиця 2.1 – Значення константи швидкості розкладання новокаїну в присутності інгібітору левоцетиризину в концентраціях 25, 50, 75 мкМ

Концентрація левоцетиризину, мкМ	Константа швидкості, 1/с
0	0,85±0,07
25	0,69±0,04
50	0,54±0,04
75	0,49±0,03

На рис. 2.2 представлено результати константи швидкості першого порядку у вигляді діаграми.

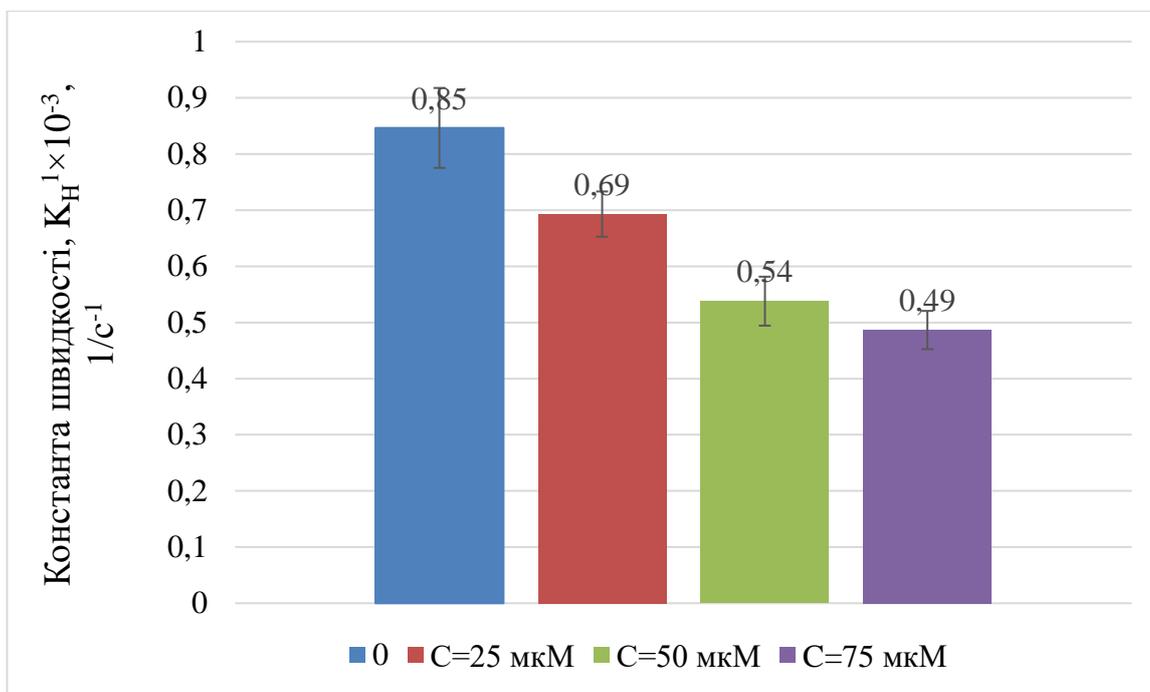


Рисунок 2.2 – Зміна константи швидкості першого порядку в системі гідролізу новокаїну присутності левоцетиризину в концентраціях 25, 50, 75 мкМ

При дослідженні було встановлено, що константа швидкості першого порядку гідролізу новокаїну в системі з сироваткою крові людини при додаванні 75 мкМ левоцетиризину достовірно зменшується від  $0,84 \pm 0,07 \times 10^{-3} \text{ c}^{-1}$  до  $0,49 \pm 0,03 \times 10^{-3} \text{ c}^{-1}$  ( $p \leq 0,05$ ), що підтверджує інгібуючі властивості левоцетиризину, при цьому константа зменшується у 1,7 рази. При концентраціях левоцетиризину в системі 25, 50 мкМ константа швидкості достовірно зменшується в 1,2 і 1,5 рази відповідно ( $K_H^1_{25} = 0,69 \pm 0,04 \times 10^{-3}$ ,  $K_H^1_{50} = 0,54 \pm 0,08 \times 10^{-3}$ ) ( $p \leq 0,05$ ).

## Висновки до розділу 2

Було проведено експериментальне дослідження впливу антигістамінного АФІ левоцетиризину на швидкість гідролізу новокаїну бутирилхолінестеразою спектрофотометричним методом. Встановлено, що левоцетирин уповільнює гідроліз новокаїну, інгібуючи фермент бутирилхолінестеразу сироватки крові людини. Розкладання новокаїну кількісно визначали через розрахунок константи швидкості першого порядку. Найбільше інгібування бутирилхолінестерази спостерігається при додаванні в систему левоцетиризину у концентрації 75 мкМ, при цьому константа швидкості першого порядку зменшується у 1,7 рази (від  $0,84 \pm 0,07 \times 10^{-3} \text{ c}^{-1}$  до  $0,49 \pm 0,03 \times 10^{-3} \text{ c}^{-1}$  ( $p \leq 0,05$ )). Отримані дані свідчать про перспективи використання левоцетиризину для пролонгованої дії новокаїну.

При дослідженні літературних та експериментальних даних можна зробити висновок, що швидкість гідролізу новокаїну бутирилхолінестеразою зменшується при додаванні левоцетиризину. На основі отриманих результатів можна стверджувати, що поєднання антигістамінного АФІ та новокаїну дозволить отримати фармацевтичну композицію з пролонгованою дією.

### РОЗДІЛ 3. РОЗРОБКА ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ ТА СКЛАДУ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ КОМПОЗИЦІЇ З АНЕСТЕЗУЮЧИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ

#### 3.1 Обґрунтування лікарської форми з анестезуючою дією для місцевого застосування

Системи місцевої доставки ліків застосовуються до певних місць на зовнішній поверхні тіла. Вони доставляють ліки локально, а не системно для лікування локалізованих захворювань шкіри. Їх використовують, коли необхідна місцева дія препарату. Приклади місцевих препаратів включають кортикостероїди, протигрибкові, противірусні засоби, місцеві анестетики та протипухлинні засоби. Місцеві агенти, які діють за допомогою фізичної дії, включають захисні інгредієнти, адсорбенти та пом'якшувачі. Типові лікарські форми для зовнішнього застосування поділяються на три категорії: рідкі, напівтверді та тверді. Рідкі місцеві дози включають емульсії з низькою в'язкістю, суспензії та розчини. М'які місцеві лікарські форми включають гелі, піни, мазі, пасти та креми. Тверді місцеві лікарські форми включають порошки, пластирі та марлі. Ці лікарські форми значно відрізняються за своїми фізичними властивостями [178].

Гелі – це м'які системи, що складаються з дисперсій малих або великих молекул у водному рідкому носії, який був загущений гелеутворювачем. Гелі можуть бути однофазними або двофазними системами.

В однофазних гелях в якості гелеутворювачів використовуються високомолекулярні гідрофільні полімери. Приклади таких полімерів включають карбомери (зшиті полімери акрилової кислоти). Ці гелі вважаються однофазними системами, оскільки між диспергованими макромолекулами та рідиною не існує чітких меж.

Двофазні гелі можуть містити драглистий, зшитий осад однієї речовини у водній фазі. Наприклад, магма або магнезіальне молочко складається з желатинового осаду гідроксиду магнію.

Гелеутворювачами в однофазних гелях можуть бути синтетичні макромолекули, наприклад, карбомер; похідні целюлози, такі як карбоксиметилцелюлоза; природні камеді, наприклад, трагакант. Карбомери – це високомолекулярні водорозчинні полімери акрилової кислоти, зшиті аліловими ефірами сахарози та/або пентаеритриту. Їх в'язкість залежить від полімерного складу. Вони використовуються як гелеутворювачі в концентраціях 0,5–2% мас./мас. у воді.

На додаток до гелеутворювача та води, гелі також можуть містити лікарську речовину, співрозчинники (такі як спирт та/або пропіленгліколь), антимікробні консерванти (такі як метилпарабен і пропілпарабен або хлоргексидину глюконат) і стабілізатори (такі як хелатуючий агент едетат динатрію) [179].

Гелі можна класифікувати на основі гелеутворювача на неорганічні та органічні. У неорганічних гелях використовуються осад неорганічних солей, таких як гідроксид магнію, як гелеутворювач, тоді як в органічних гелях зазвичай використовується гідрофільний полімер на основі вуглецю. Неорганічні гелі, як правило, є двофазними системами, тоді як органічні гелі, як правило, є однофазними системами.

Залежно від фази розчинника гелі їх можна класифікувати як гідрогелі або органогелі. Гідрогелі містять воду як основний розчинник безперервної фази, тоді як органогелі можуть містити органічну рідину. Гідрогелі містять значну кількість води, але залишаються нерозчинними у воді [178, 179].

Гелі зазвичай демонструють неньютонівські характеристики течії, тобто вони демонструють нелінійну залежність між напругою зсуву та швидкістю деформації, яка також може залежати від часу. Залежно від характеристик текучості гелі можуть бути розрідженими при зсуві

(псевдопластичні, тобто в'язкість зменшується, а текучість збільшується при перемішуванні), загущують при зсуві (дилатант, тобто в'язкість збільшується, а текучість зменшується при перемішуванні) або тиксотропними (наприклад, вимагає зменшення напруги для підтримки постійної швидкості деформації з плином часу або, іншими словами, в'язкість і течія зменшуються; збільшується з часом при однаковій швидкості перемішування). Неорганічні гелі складаються з флокул дрібних частинок, як у гелі гідроксиду алюмінію або бентонітовій магмі. Такі гелі можуть бути тиксотропними, виявляти вищу в'язкість і напівтвердий стан при стоянні та перетворюватися в рідину з низькою в'язкістю при перемішуванні [179].

Місцеве застосування гелів має низку переваг перед іншими способами застосування систем доставки АФІ. Основною перевагою місцевого застосування є мінімальні системні побічні ефекти при нанесенні місцевого продукту на уражену тканину. По-друге, місцева система доставки обходить метаболізм першого проходження, доставляючи активну речовину через шкіру. Це запобігає метаболізму активного інгредієнта до досягнення цільового місця дії. Продукти місцевого застосування прості у застосуванні та придатні для самостійного застосування, тому можуть покращити дотримання режиму лікування пацієнта. Місцеве введення не вимагає складних процедур введення, що дозволяє уникнути ризиків і незручностей внутрішньовенного введення. Крім того, шкіра займає найбільшу площу поверхні тіла людини. Він забезпечує відносно широку сферу застосування та здатний вибірково доставляти більше ліків у певні місця. Він може підтримувати високу локальну концентрацію препарату в навколишніх тканинах протягом тривалого часу, тим самим зменшуючи частоту дозування. Місцеве застосування знижує ризик системних побічних ефектів, оскільки препарат не потрапляє в системний кровотік [178].

Гелі є найбільш зручною лікарською формою в стоматологічній практиці, яка має високу терапевтичну ефективність і добрі споживчі властивості завдяки: прийнятній в'язкості, що запобігає швидкому вимиванню слиною, покращенню дифузії АФІ, що дає можливість підтримувати оптимальні концентрації в області застосування; високі адгезивні властивості, що дозволяє їм добре розподілятися на слизовій оболонці, забезпечуючи тісний контакт із тканинами та високу біодоступність АФІ; оптимальний склад допоміжних речовин і вищевказаних факторів, який забезпечує негайну або пролонговану дію за потреби [180].

### 3.2 Обґрунтування складу фармацевтичної композиції з анестезуючими властивостями у формі гелю

Запропоновано розробити фармацевтичну композицію з пролонгованою місцевознеболюючою дією у формі гелю для використання в стоматологічній практиці. В якості АФІ використано новокаїн – місцевий анестетик поверхневої дії. Застосування новокаїну в стоматології досить поширене, але через коротку дію, все менше використовується. Для посилення ефекту та пролонгації дії новокаїну запропоновано використати ад'ювант – левоцетиризин, який у ході експериментальних досліджень проявив інгібуючий вплив на гідроліз новокаїну ферментом бутирилхолінестеразою.

З отриманих даних можна стверджувати про актуальність застосування левоцетиризину при моделюванні фармацевтичної композиції пролонгованої дії з місцевоанестезуючим ефектом на основі новокаїну.

Гель, як лікарська форма потребує особливої уваги в підборі допоміжних речовин, які будуть інертними та не подразнюватимуть слизові оболонки ротової порожнини. Склад досліджуваних композицій з анестезуючими властивостями у формі гелю представлений в табл. 3.1.

Таблиця 3.1 – Склад компонентів, що використовувався для приготування гелю

Найменування компонентів	Вміст компонентів, г			Функціональне призначення компонентів
	Шифр гелю			
	G1	G2	G3	
Прокаїну	0,5	0,5	0,5	АФІ
Левोцетиризин	0,1	0,1	0,1	АФІ
Карбопол	0,5	0,5	0,5	Гелеутворювач
Гідроксипропілцелюлоза	1	1	1	Гелеутворювач
Пропіленгліколь	15	15	15	Розчинник
Гліцерин	10	15	5	Розчинник
Поліетиленгліколь 400	15	10	20	Розчинник
Метилпарабен	0,15	0,15	0,15	Консервант
Пропілпарабен	0,02	0,02	0,02	Консервант
Вода очищена, до	100	100	100	Розчинник

### 3.3 Приготування фармацевтичної композиції у формі гелю

Три гелеві композиції G1, G2 та G3 були приготовлені за складом наведеній в таблиці 3.1. Для приготування гелю необхідну кількість компонентів відважуємо на аналітичних вагах. Гель був виготовлений шляхом приготування двох фаз. Перша фаза містить гелеутворювачі, а саме карбопол та гідроксипропілцелюлозу. До карбополу вносимо основну масу води очищеної, перемішуємо та даємо час набухнути приблизно 30 хв. Теж саме робимо із гідроксипропілцелюлозою. Щоб приготувати другу фазу, що містить діючі компоненти необхідно прокаїн гідрохлорид та левоцетиризин дигідрохлорид перетерти в агатовій ступці та додати невелику кількість поліетиленгліколю 400 та перемішати до однорідної маси. Метилпарабен та пропілпарабен розчиняли в пропіленгліколі, сюди

ж поступово вносили гліцерин, залишок поліетиленгліколю, суміш АФІ та перемішували до однорідної маси. Карбопол ставимо на магнітну мішалку та нагріваємо до  $70^{\circ}\text{C}$  і вводим розчин гідроксипропілцелюлози, перемішуємо до однорідної маси. Фазу, що містить гелеутворювачі охолоджуємо на магнітній мішалці при перемішуванні до кімнатної температури. Поступово вносимо фазу із АФІ до охолодженої фази при постійному перемішуванні до утворення однорідного та прозорого гелю. В підготовлену ємність поміщаємо гель та зберігаємо при кімнатній температурі.

### 3.4 Дослідження реологічних показників фармацевтичної композиції у формі гелю з анестезуючими властивостями

#### 3.4.1 Матеріали та методи

Вимірювання реологічних параметрів гелю проводили за допомогою реометра Brookfield Model DV-III (Brookfield, Велика Британія). Зразок гелю масою близько 0,5 г поміщали в чашу реометра під шпindel. Реологічні параметри вимірювали при  $25\pm 0,1^{\circ}\text{C}$  і  $37\pm 0,1^{\circ}\text{C}$  шляхом обертання шпинделя з різними швидкостями зсуву, від малих до великих і назад. Під час досліджень зразки гелів термостатували з точністю  $\pm 0,1^{\circ}\text{C}$  за допомогою термостата Brookfield TC-350 (Brookfield, Велика Британія), оснащеного протічною коміркою (термостатуюча рідина – вода очищена). Результати були використані для побудови реограм, що показують залежність напруги зсуву ( $\tau_r$ ) і динамічної в'язкості ( $\eta$ ) від градієнта швидкості ( $D_r$ ) в діапазоні від 0 до 500  $1/\text{c}$ .

Також проводили вимір рН зразків гелю потенціометричним методом за допомогою рН-метра SevenCompact Mettler Toledo (Mettler Toledo Switzerland) при температурах  $25\pm 0,1^{\circ}\text{C}$  і  $37\pm 0,1^{\circ}\text{C}$ .

### 3.4.2 Результати та обговорення

Три гелеві композиції були приготовані за одним якісним складом, при змінній кількості поліетиленгліколю 400 та гліцерину. По зовнішньому вигляді композиції G1, G2 та G3 не відрізнялися. Усі вони були однорідними, прозорими та густими рідинами. Дані композиції мали привабливий вигляд та тримали форму гелю не розтікаючись по поверхні.

Згідно аналізу фармацевтичного ринку України щодо стоматологічних гелів встановлено, що найбільш поширеним та доступним є «Метрогіл Дента®» (Unique Pharmaceutical Laboratories, Індія). Проаналізувавши склад даного препарату виявили, що гель приготовлений на основі карбополу, тому він був обраний для дослідження реологічних показників та рН як референтний засіб.

Рівень рН стоматологічних препаратів має вирішальне значення для уникнення порушення кислотно-лужного балансу в порожнині рота, що може негативно вплинути на тканини ротової порожнини та стан організму в цілому. Тому для стоматологічних засобів необхідно підтримувати цей показник у раціональних межах, що відповідає значенню рН слини, яке залежно від низки факторів коливається в межах від 5,0 до 8,0 [180].

Вимірювання рН гелів проводилося при температурах 25°C та 37°C. Результати виміру представлені у таблиці 3.2. Зразки G1, G2 та G3 мають незначне коливання значення рН від 5,44 до 5,86, що відповідає фізіологічним нормам рН ротової порожнини. Найбільш наближена композиція за оцінкою рівня рН до референтного лікарського засобу – G2.

Таблиця 3.2 – Значення рН композицій гелю при різних температурах

Найменування	рН	
	25°C	37°C
Температурні показники	25°C	37°C
G1	5,70	5,72
G2	5,44	5,46
G3	5,86	5,84
«Метрогіл Дента®»	5,47	5,45

Визначення кривих течії та структурної в'язкості досліджуваних зразків гелю проводили в діапазоні швидкостей зсуву від 0 до 500 1/с. Для оцінки реологічних параметрів обраних зразків гелю в порівнянні з референтним засобом були побудовані реограми, які представляють залежність напруги зсуву ( $\tau$ ) від швидкості зсуву ( $D_t$ ).

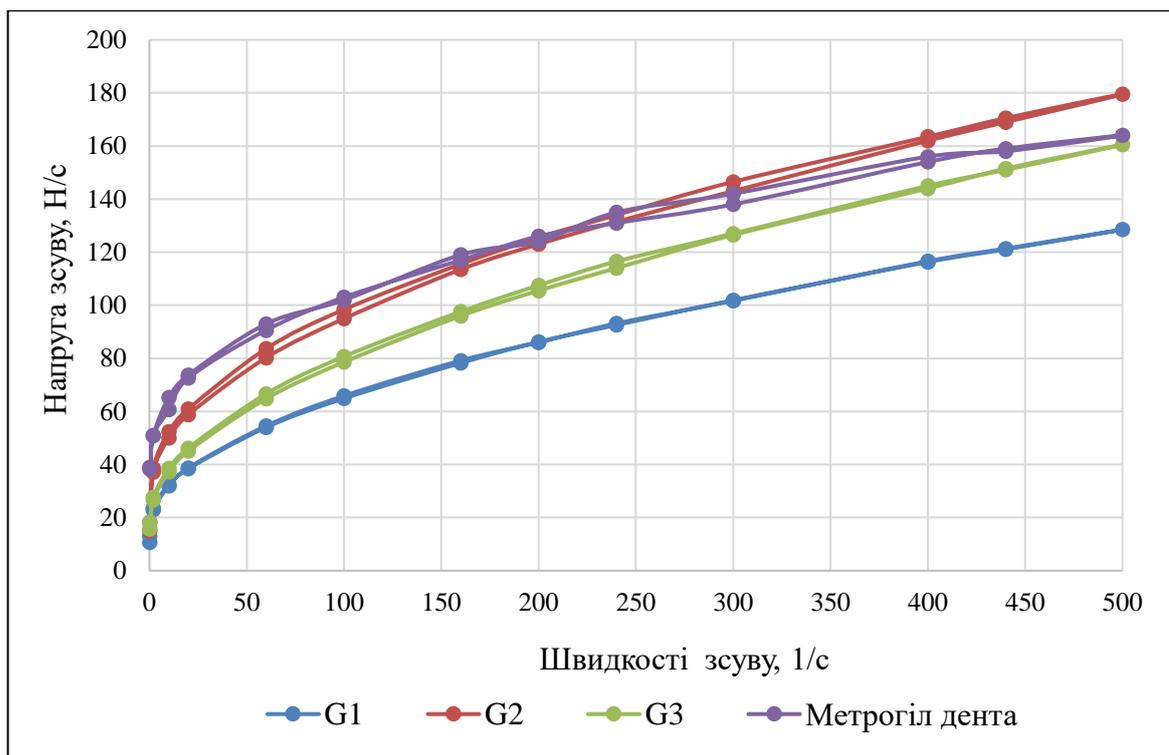


Рисунок 3.1 – Графік залежності напруги зсуву від швидкості зсуву при  $37\pm 0,1^\circ\text{C}$

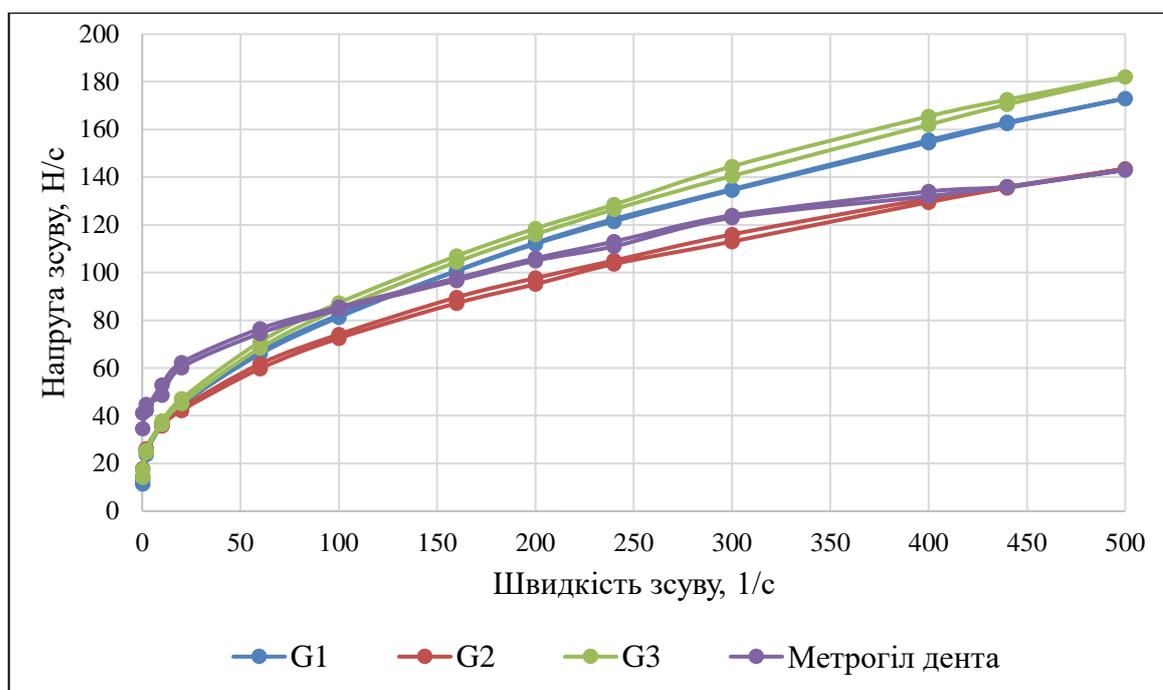


Рисунок 3.2 – Залежність напруги зсуву від швидкості зсуву при  $25\pm 0,1^{\circ}\text{C}$

Реограми, які представлені на рис. 3.1 та 3.2, показали найбільшу реологічну подібність гелю G2 до референтного препарату «Метрогіл Дента®» при температурах  $37\pm 0,1^{\circ}\text{C}$  та  $25\pm 0,1^{\circ}\text{C}$ . Також за даними графіками можна визначити тиксотропність фармацевтичних композицій. Тиксотропія означає перехід гелю в рідку форму та здатність повертатися до стану спокою (де напруга зсуву більше не впливає). Ця властивість є важливою, особливо під час нанесення, оскільки вона дозволяє легко розподіляти препарат у контакт з місцем нанесення та шляхом видавлювання продукту з тюбика [181]. З отриманих графіків ми бачимо, що криві піднімаються вгору та опускаються вниз при цьому вони накладаються одна на одну та немає значної петлі гістерезису. Це вказує на те, що зразки гелів G1, G2 та G3 мають мінімальну тиксотропію, тобто їх швидкість зсуву не зменшується під дією напруги. Мінімальна тиксотропія характерна для гелів на основі карбомерів.

Характеристики текучості при  $25^{\circ}\text{C}$  (температура зберігання) і  $37^{\circ}\text{C}$  (температура застосування) були визначені за реологічною моделлю

Оствальда де Вейля, яка описує пластичну поведінку або потовщення при зсуві та розраховується за формулою 3.1:

$$\tau = K\gamma^n \quad (3.1)$$

де  $\tau$  – напруга зсуву (Па),

$K$  – індекс консистенції (Па $\times$ с),

$\gamma$  – швидкість зсуву (с<sup>-1</sup>),

$n$  – індекс поведінки потоку (безрозмірний).

Індекс консистенції актуальний для консистенції рідини: якщо  $n=1$ , рідина є ньютонівською, а параметр  $K$  має значення ньютонівської в'язкості  $\eta$ . Індекс поведінки потоку є відхиленням від поведінки Ньютона. Якщо  $n < 1$ , в'язкість зменшується зі збільшенням швидкості зсуву, що характерно для неньютонівського типу пластичних рідин [181]. Результати представлені в таблиці 3.3.

Таблиця 3.3 – Термореологічні показники гелевих композицій

Назва композиції	Індекс консистенції K, Па $\times$ с		Індекс поведінки потоку, n	
	25	37	25	37
Температура, °C				
G1	9,39	9,55	0,43	0,38
G2	9,42	9,94	0,38	0,34
G3	9,38	9,50	0,43	0,40
«Метрогіл Дента®»	9,76	10,14	0,24	0,25

Згідно з результатами, наведеними в табл. 3.3, усі зразки гелевих композицій G1, G2 та G3 мали індекс поведінки потоку від 0,34 до 0,43, що свідчить про пластичний характер їх плинності.

Досліджено структурну в'язкість розроблених фармацевтичних композицій гелю від температури 25 $\pm$ 0,1°C та 37 $\pm$ 0,1°C (рис. 3.3 та рис. 3.4).

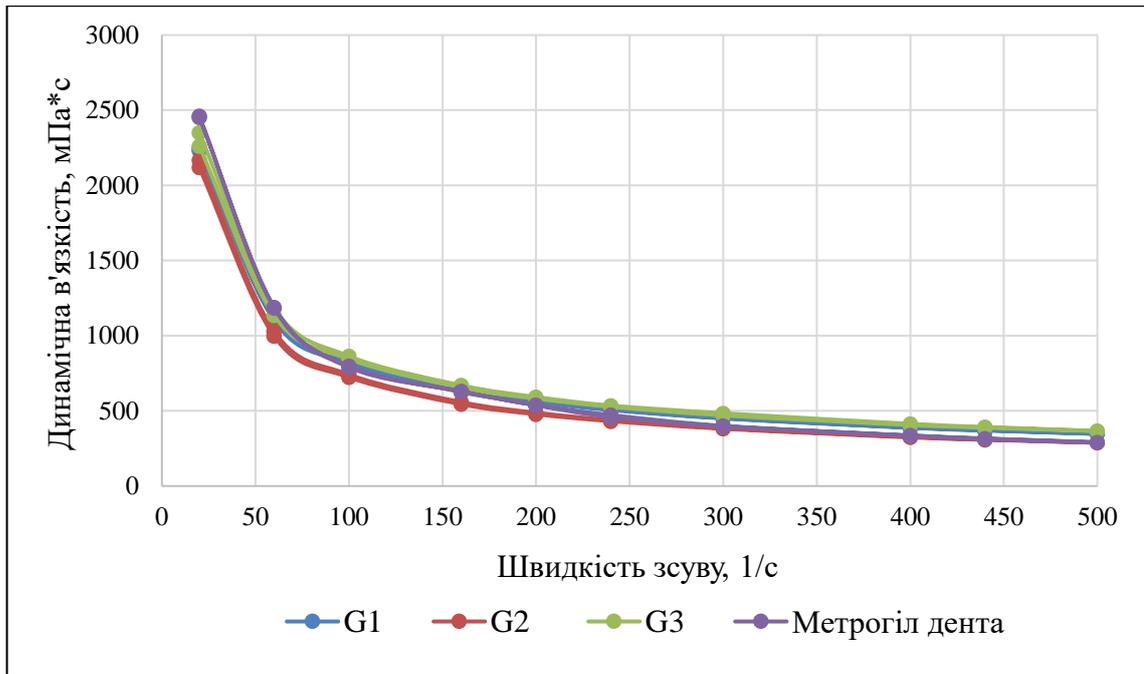


Рисунок 3.3 – Графіки залежності динамічної в'язкості від швидкості зсуву при температурі 25°C

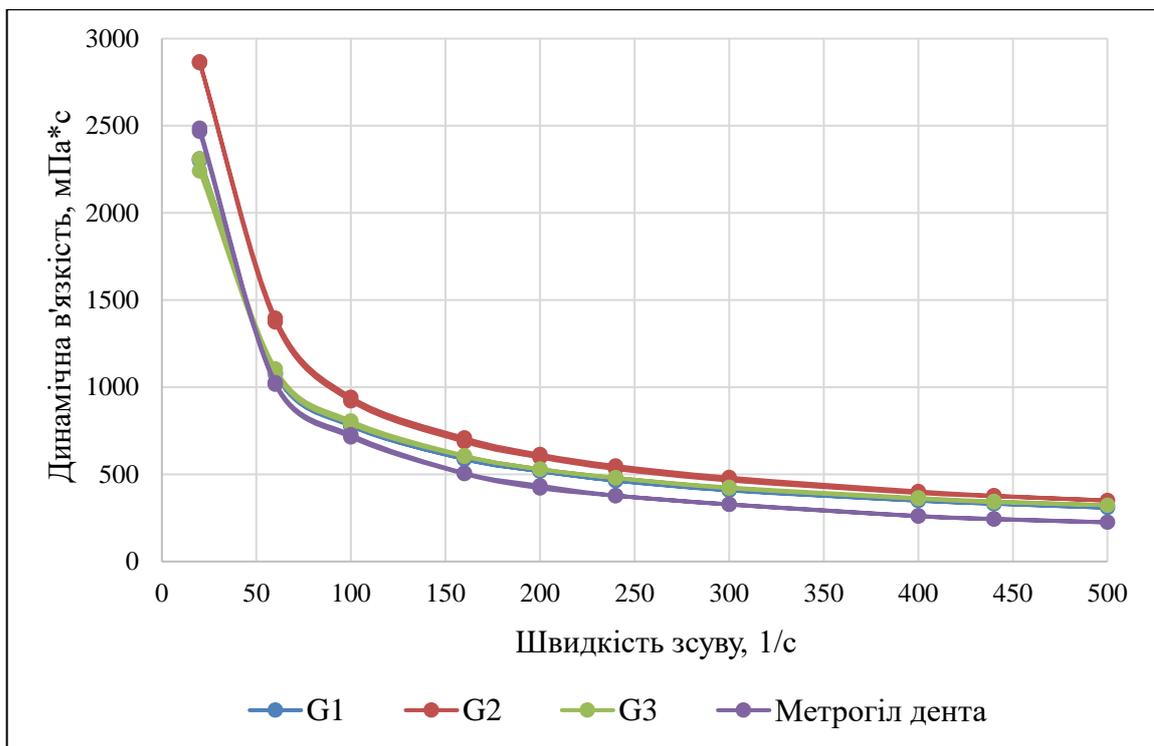


Рисунок 3.4 – Графіки залежності динамічної в'язкості від швидкості зсуву при температурі 37°C

Значення в'язкості всіх композицій зменшувалися зі збільшенням швидкості зсуву, що вказує на те, що всі гелеві композиції поведуться як неньютонівські системи, що розріджують зсув. Втрата в'язкості під час збільшення швидкості зсуву є корисною для місцевих препаратів і сприяє їх розподілу на місці нанесення.

### Висновки до розділу 3

Розроблено три стоматологічні фармацевтичні композиції (G1, G2, G3) у формі гелю з однаковим вмістом новокаїну та левоцетиризину дигідрохлориду (відповідно 0,5 г і 0,1 г у 100 г гелю) та різним кількісним вмістом поліетиленгліколю 400 та гліцерину.

Проведено реологічні дослідження композицій G1, G2 та G3 у порівнянні з гелем «Метрогіл Дента®», який було обрано в якості референтного лікарського препарату.

Встановлено, що всі досліджувані композиції відносяться до неньютонівського типу течії пластичних рідин, для яких характерне зниження в'язкості при збільшенні швидкості зсуву, та проявляють мінімальні тиксотропні властивості, що характерно для гелів на основі карбомерів. Значення рН фармацевтичних композицій G1, G2 та G3 відповідають фізіологічним нормам ротової порожнини (5,44-5,86), що свідчить про високу біосумісність і безпеку розроблених композицій.

Реологічними дослідженнями доведено, що композиція G2 найбільш подібна за реологічними показниками до референтного лікарського препарату «Метрогіл Дента®».

## РОЗДІЛ 4. ПРОЄКТ ВИРОБНИЦТВА ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ КОМПОЗИЦІЇ З ПРОЛОНГОВАНОЮ АНЕСТЕЗУЮЧОЮ ДІЄЮ

### 4.1 Технологічна схема виробництва фармацевтичної композиції у формі гелю

Розроблено технологічну схему виробництва фармацевтичної композиції у формі гелю з пролонгованою місцевознеболюючою дією (рис. 4.1).

Основою для розробки стадій технологічного процесу виробництва гелю є технологія даної лікарської форми. Потрібно визначити ключові стадії та процеси при виробництві даної лікарської форми та скласти технологічну схему виробництва.

Технологія виробництва місцевознеболюючого гелю складається із таких стадій:

1. Підготовка сировини;
2. Приготування розчину гідроксипропілцелюлози (ГПЦ);
3. Приготування розчину з АФІ;
4. Приготування гелю;
5. Фасування гелю;
6. Пакування туб в пачки;
7. Пакування в групову коробку.

Також визначено критичні стадії при виробництві гелю, які потрібно контролювати, щоб забезпечити якість кінцевому продукту. Критичними стадіями при виробництві є підготовка сировини, приготування розчину ГПЦ, приготування розчину з АФІ, приготування гелю та фасування гелю.

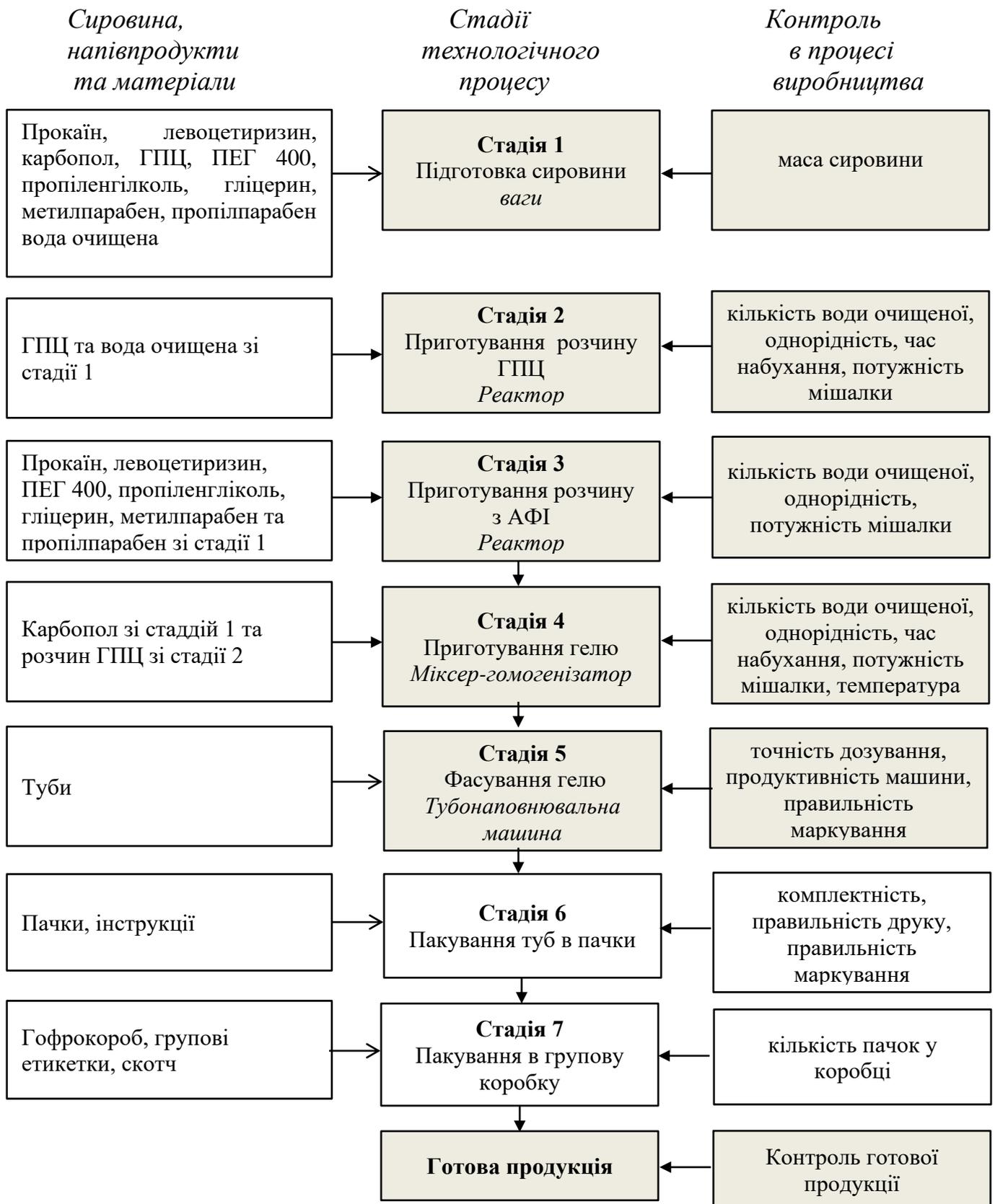


Рисунок 4.1 – Технологічна схема виробництва фармацевтичної композиції у формі гелю

## 4.2 Опис стадій технологічного процесу виробництва гелю

### Стадія 1. Підготовка сировини

Отриману сировину із карантинної зони зважують на вагах та помішають у спеціальні збірники. На збірники обов'язково наносять спеціальне маркування для ідентифікації продукції. Далі сформовані компоненти розміщують на візках і відправляють на наступну стадію.

### Стадія 2. Приготування розчину ГПЦ

В підготовлений реактор завантажують ГПЦ та воду очищену зі стадії 1. Приготування розчину ГПЦ ведуть при заданому режимі роботи мішалки і без підігріву для отримання однорідної маси (контроль візуальний).

### Стадія 3. Приготування розчину з АФІ

Прокаїн гідрохлорид та левоцетиризин дигідрохлорид поміщають у реактор. Додають поліетиленгліколь 400 та перемішують до розчинення АФІ. Після додають метилпарабен, пропілпарабен, поліетиленгліколь та гліцерин перемішують до отримання однорідної маси. Усі компоненти надійшли зі стадії 1. Після отриманих позитивних результатів можна проводити наступну стадію.

### Стадія 4. Приготування гелю

В підготовлений міксер-гомогенізатор завантажують карбопол та воду очищену зі стадії 1. Вмикаємо змішувач, поступово збільшуючи потужність мішалки. Карбопол виступає гелеутворювачем, тому йому необхідний тривалий час для повного набухання. Після одержання гомогенної однорідної маси вносимо розчин ГПЦ зі стадії 2 та перемішуємо до однорідності. Далі в міксер-гомогенізатор при перемішуванні вносимо розчин з АФІ зі стадії 3. Гомогенізацію компонентів проводимо до отримання прозорого гелю.

З міксера-гомогенізатора відбирають пробу нерозфасованої продукції і пред'являють відділу контролю якості.

Після позитивного результату відділу контролю якості відправляємо нерозфасовану продукцію на стадію фасування.

#### Стадія 5. Фасування гелю

Гель розфасовують у пластикові туби по 20 г на машині для наповнення туб. Наповнення відбувається автоматично, після запайки туб наносять серійний номер та термін придатності продукту. Розфасований продукт відправляють на наступну стадію.

#### Стадія 6. Пакування туб в пачки

Розфасовані туби помішають у відсік для туб на лінію пакування. В машину для пакування туб в пачки готують картонні пачки та інструкції-вкладиші. Пакування відбувається автоматично. Туби разом з інструкціями упаковують в пачки, після чого наносять на неї серійний номер та дату придатності.

#### Стадія 7. Пакування в групову коробку

Пачки зі стадії 7 автоматично подаються по лінії на пакувальний стіл, де пачки вручну пакують в групову коробку. Обов'язково проводять маркування груповою етикеткою і обклеювання пакувальною стрічкою.

По закінченню пакування продукцію відбирають для відділу контролю якості на аналіз готової продукції та відправляють продукцію у карантинну зону. Після отримання позитивного результату аналізу готову продукцію транспортують на склад.

### 4.3 Підбір технологічного обладнання для виробництва фармацевтичної композиції у формі гелю

У фармацевтичній промисловості гель, як спеціальна лікарська форма, широко використовується в локальній доставці ліків, системах повільного вивільнення та різних медичних пристроях. Ефективне та точне обладнання для виробництва гелю є запорукою забезпечення якості продукції та ефективності виробництва.

Нижче представлений опис та технологічні характеристики основного обладнання яке пропонується використати при виробництві даного лікарського засобу.

#### 1. Ваги з нержавіючої сталі Kern SFB IP65 (Inscale Ltd, Британія)

Опис. Ваги Kern SFB Stainless Steel Floor Scale – це підлогові ваги з нержавіючої сталі із захистом IP65 із двома виборами верхніх чаш і ємністю до 120 кг. Крім того, деякі моделі доступні з сертифікатом III Legal for Trade. Ваги повністю виготовлені з нержавіючої сталі та мають тензодатчик із нержавіючої сталі, оснащений задньою стійкою, що монтується, щоб підняти дисплей, або індикатор можна закріпити на стіні; завдяки внутрішній акумуляторній батареї цей пристрій можна легко розмістити будь-де. Він має великий ПК-дисплей і просту клавіатуру. Підлогові ваги Kern SFB з нержавіючої сталі ідеально підходять для промислових середовищ, які потребують додаткового захисту від бризок рідини, бруду та пилу. Ці ваги призначені для тимчасового використання у вологих приміщеннях і можуть використовуватися в середовищі з температурою від -10°C до +40°C. Технічні характеристики представлені в таблиці 4.4.1.

Таблиця 4.1 – Технічні характеристики ваг Kern SFB IP65

Модель	SFB 100K-2XLM
Тип	Підлогові
Мінімальна вага, г	50
Максимальна вага, кг	150
Матеріал	Нержавіюча сталь
Габаритні розміри, мм	680x1060x250
Маса, кг	23

## 2. Закрита змішувальна ємність YX (Ginhong mixed, Китай).

Закрита змішувальна ємність YX – це машина з нержавіючої сталі для виробництва препаратів із низькою в'язкістю та рідини в фармацевтичній, косметичній, харчовій та хімічній промисловості.

Доступний повний процес розчинення, змішування, нагрівання та охолодження в одному пристрої. Подвійні сорочки для обігріву та охолодження. Подвійні датчики температури та контролери для електричного опалення в баку змішувача. Усі контактні частини виготовлені з нержавіючої сталі марки SS304/316L. Три-чотири опорні ноги. Технічні характеристики змішувального бака відповідають нормам GMP та представлені в табл. 4.2.

Таблиця 4.2 – Технічні характеристики змішувальної ємності

Модель	YX
Робочий об'єм, л	200
Потужність мішалки, кВт	1,1
Швидкість мішалки, об/хв	0-65
Потужність гомогенізатора, кВт	2,2-4
Швидкість гомогенізатора, об/хв	3000
Спосіб нагрівання	Електричні обігрівачі або гаряча вода

## 3. Вакуумний гомогенізатор-міксер RX (Ginhong mixed, Китай).

Опис. Вакуумний гомогенізатор-міксер RX, також званий вакуумним гомогенізатором. Це найсучасніша конструкція гомогенізатора в Європі, яка особливо підходить для виготовлення великих партій крему, гелю та емульсій. Зовнішнє емульгування та гомогенізація відбувається за допомогою вбудованого гомогенізатора вертикального типу з трубами. Ідеальний розмір частинок 2 мікрметри та рівномірний розподіл речовин. Вбудована система охолодження для механічного ущільнення всередині

гомогенізатора для більш тривалого часу гомогенізації. Гомогенізатор також працює як перекачувальний насос для вивантаження готового продукту. Основні технічні характеристики представлені в табл. 4.3.

Таблиця 4.3 – Технічні характеристики міксер-гомогенізатора

Модель	RX
Робочий об'єм, л	500
Потужність мішалки, кВт	4
Швидкість мішалки, об/хв	0-60
Потужність гомогенізатора, кВт	7,5
Швидкість гомогенізатора, об/хв	0-3600
Резервуар для води/масла, л	250/300
Потужність резервуару, кВт	1,1
Швидкість перемішування в резервуарі, об/хв	960

#### 4. Машина для наповнення туб NM3002 (Norden, Швейцрія).

Опис. Машина NM3002 розроблена таким чином, щоб забезпечити максимальний доступ для легкого очищення лінії, очищення, заміни та обслуговування. Завдяки унікальній закритій тунельній концепції Norden для транспортування трубок між чистими або стерильними кімнатами та кімнатами для пакування, NM 3002 стає компактним і ефективним варіантом для фармацевтичної промисловості. Станції закриття алюмінієвих туб або вузли запечаткування пластикових і ламінованих туб можуть бути встановлені або комбіновані ущільнювальна балка, що включає обидва типи ущільнення туб, що забезпечує максимальну гнучкість. Технічні характеристики машини представлені в табл. 4.4.

Таблиця 4.4 – Технічні характеристики машини NM3002

Модель	NM3002
Максимальний об'єм наповнення туби, мл	200
Мінімальний об'єм наповнення туби, мл	1
Пакувальний матеріал	Пластик, алюміній
Максимальна довжина упаковки, мм	200
Мінімальна довжина упаковки, мм	50
Продуктивність, туб/хв	300
Габаритні розміри, мм	3350×2220×5200
Вага машини, кг	6500

5. Машина для пакування туб в пачки NP 3002 (Norden, Швейцарія).

Машина для картонування NP 3002 безперервно працює на швидкості до 300 одиниць на хвилину. Туби переміщуються блоком Pick & Place із наповнювача туб в картонну машину, забезпечуючи максимальний контроль і безпеку для туб, що призводить до вищої ефективності. Технічні характеристики машини для пакування представлені в табл. 4.5.

Таблиця 4.5 – Технічні характеристики машини для пакування туб в пачки

Модель	NP 3002
Режим вставки	Кінцеве/бічне завантаження
Продуктивність, од/хв	300
Тип упаковки	Картонна коробка
Габаритні розміри, мм	1840×1750×5300
Вага, кг	5800

#### 4.4 Аналіз ризиків для якості під час виробництва фармацевтичної композиції

Під час виробництва модельної фармацевтичної композиції необхідно контролювати якість продукції. Для цього необхідно створювати оцінку ризиків для якості лікарського засобу. Загальне оцінювання ризику полягає у ідентифікації небезпеки, аналізуванні й оцінюванні ризиків, що пов'язані із цією небезпекою. Загальне оцінювання ризиків для якості розпочинають з чіткого опису проблеми або аспекту ризику. Якщо ризик, що розглядають, є чітко визначеним, легше встановити відповідний інструмент управління ризиками, а також види необхідної інформації щодо аспекту ризику.

Оцінку ризику для розробки місцевознеболуючого гелю запропоновано представити у вигляді причинно-наслідкової діаграми Ішикави, яка представлена на рис. 4.2.



Рисунок 4.2 – Причинно-наслідкова діаграма Ішикави

Причинно-наслідкова діаграма Ішикави – інструмент, що дозволяє виявити найбільш істотні причини, що впливають на кінцевий результат.

Під час виробництва модельного лікарського засобу було запропоновано 5 основних причин, які впливають на якість:

- персонал;
- технологічний процес;
- Сировина та матеріали;
- обладнання;
- приміщення.

Першою причиною, що впливає на якість лікарського засобу є персонал. Кваліфікація персоналу є одним із найважливіших факторів гарантування якості лікарських засобів, адже без практичних навиків і розуміння процесу не можна отримати якісний продукт. Персонал має чітко дотримуватися стандартних операційних процедур (СОП), де вказано всі технологічні процеси під час виробництва лікарського засобу.

Під час технологічного процесу необхідно контролювати весь цикл виробництва продукції. На кожному етапі потрібно проводити проміжний контроль продукції, щоб відстежувати якість на кожному кроці. Адже важливо, щоб при переході на наступну стадію технологічного процесу отримувати якісний продукт. Технологічний процес має бути чітко задокументований та сформований з встановленими методиками, параметрами критичних меж, та відтворюваними результатами.

Сировина та матеріали, які використовують при виробництві лікарського засобу мають проходити вхідний контроль належним чином. Вся сировина, яка потрібна для виробництва лікарських засобів повинна бути фармацевтичної якості та відповідати сертифікату якості. Матеріали мають бути безпечними та повинні забезпечувати стабільність лікарського засобу протягом терміну придатності.

Особливу увагу також необхідно приділити обладнанню. В першу чергу воно має відповідати вимогам належної виробничої практики

(GMP). Правильне проектування, розміщення та експлуатація обладнання приведе до отримання якісного продукту. Очищення обладнання має бути доступним та ефективним. Матеріал із якого виготовлено обладнання має бути інертним та не взаємодіяти із сировиною, напівпродуктом чи дезінфікуючими засобами.

Для захисту препарату від навколишнього середовища необхідно контролювати та виготовляти його в відповідних приміщеннях, де відбувається очистка повітря та води, проводять мікробіологічний контроль та очистку поверхонь спеціальними дезінфікуючими засобами. В технологічному приміщенні обов'язково потрібно дотримуватися санітарно-гігієнічних норм.

## Висновки до розділу 4

Розроблено проєкт виробництва фармацевтичної композиції з пролонгованою місцевоанестезуючою дією на основі новокаїну та левоцетиризину у формі гелю.

Розроблено технологічну схему виробництва, встановлено критичні стадії та складено опис кожної стадії технологічного процесу. Підібрано технологічне обладнання, яке відповідає за функціональним призначенням та технічними характеристиками вимогам GMP.

Також проведено аналіз ризиків для якості та побудовано причинно-наслідкову діаграму Ішикави, в якій зазначено усі ризики для якості при організації виробництва фармацевтичної композиції з пролонгованою місцевоанестезуючою дією на основі новокаїну та левоцетиризину у формі гелю.

## ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. Місцеві анестетики на основі новокаїну все рідше використовують, через появу нових анестезуючих лікарських засобів. Проте нові анестетики викликають більш токсичний вплив на організм та часто проявляють алергічні реакції. Порівняно із ними новокаїн практично не викликає алергічних реакцій та має низький токсичний вплив на організм і через це його використання досі актуальне. Перевагою даного АФІ є швидкий початок дії, але основним недолік є короткочасність дії (до 60 хвилин). Встановлено перспективу використання антигістамінного АФІ левоцетиризину дигідрохлориду у якості ад'юванта для подовження тривалості дії місцевих анестетиків.

2. Встановлено, що левоцетирин уповільнює гідроліз новокаїну, інгібуючи фермент бутирилхолінестеразу сироватки крові людини. Найбільш виражене пригнічення бутирилхолінестерази спостерігалось при використанні левоцетиризину в концентрації 75 мкМ, при цьому константа швидкості першого порядку зменшується у 1,7 рази (від  $0,84 \pm 0,07 \times 10^{-3} \text{ c}^{-1}$  до  $0,49 \pm 0,03 \times 10^{-3} \text{ c}^{-1}$  ( $p \leq 0,05$ )). На основі отриманих результатів можна стверджувати, що поєднання антигістамінного АФІ левоцетиризину та новокаїну є перспективною комбінацією для отримання фармацевтичної композиції з більш тривалою анестезуючою дією.

3. Розроблено три досліджувані зразки стоматологічних фармацевтичних композицій із вмістом комбінації діючих речовин левоцетиризину дигідрохлориду та новокаїну у формі гелю (G1, G2, G3), в яких змінювали кількість поліетиленгліколю 400 та гліцерину.

4. Доведено, що зразок G2 найбільш подібний за реологічними показниками до референтного лікарського засобу «Метрогіл Дента®». Даний зразок відноситься до неньютонівського типу пластичних рідин, для яких характерне зниження в'язкості при збільшенні швидкості зсуву.

Також досліджено, що зразок проявляє мінімальні тиксотропні властивості.

5. Доведено, що усі розроблені зразки гелю (G1, G2, G3) мають значення рН, що відповідають фізіологічним нормам ротової порожнини (5,44-5,86), що свідчить про їхню високу біосумісність і безпеку при застосуванні.

6. Розроблено фармацевтичну композицію з місцевоанестезуючою дією у формі гелю. Запропоновано технологічну схему виробництва та проведено оцінку ризиків для якості при її виробництві.

## ПЕРЕЛІК ДЖЕРЕЛ ПОСИЛАННЯ

1. Treede, R. D., Jensen, T. S., Campbell, J. N., Cruccu, G., Dostrovsky, J. O., Griffin, J. W., Hansson, P., Hughes, R., Nurmikko, T., & Serra, J. (2008). Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*, *70*(18), 1630–1635. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000282763.29778.59>
2. Mick, G., Baron, R., Finnerup, N. B., Hans, G., Kern, K. U., Brett, B., & Dworkin, R. H. (2012). What is localized neuropathic pain? A first proposal to characterize and define a widely used term. *Pain management*, *2*(1), 71–77. <https://doi.org/10.2217/pmt.11.77>
3. Casale, R., & Mattia, C. (2014). Building a diagnostic algorithm on localized neuropathic pain (LNP) and targeted topical treatment: focus on 5% lidocaine-medicated plaster. *Therapeutics and clinical risk management*, *10*, 259–268. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S58844>
4. Finnerup, N. B., Attal, N., Haroutounian, S., McNicol, E., Baron, R., Dworkin, R. H., Gilron, I., Haanpää, M., Hansson, P., Jensen, T. S., Kamerman, P. R., Lund, K., Moore, A., Raja, S. N., Rice, A. S., Rowbotham, M., Sena, E., Siddall, P., Smith, B. H., & Wallace, M. (2015). Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet. Neurology*, *14*(2), 162–173. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70251-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70251-0)
5. Haanpää, M., Attal, N., Backonja, M., Baron, R., Bennett, M., Bouhassira, D., Cruccu, G., Hansson, P., Haythornthwaite, J. A., Iannetti, G. D., Jensen, T. S., Kauppila, T., Nurmikko, T. J., Rice, A. S. C., Rowbotham, M., Serra, J., Sommer, C., Smith, B. H., & Treede, R. D. (2011). NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. *Pain*, *152*(1), 14–27. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.07.031>
6. Attal, N., Cruccu, G., Baron, R., Haanpää, M., Hansson, P., Jensen, T. S., & Nurmikko, T. (2010). EFNS guidelines on the pharmacological

treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *European journal of neurology*, 17(9), 1113–e88. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.02999.x>

7. Dworkin, R. H., O'Connor, A. B., Audette, J., Baron, R., Gourlay, G. K., Haanpää, M. L., Kent, J. L., Krane, E. J., Lebel, A. A., Levy, R. M., Mackey, S. C., Mayer, J., Miaskowski, C., Raja, S. N., Rice, A. S., Schmader, K. E., Stacey, B., Stanos, S., Treede, R. D., Turk, D. C., ... Wells, C. D. (2010). Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. *Mayo Clinic proceedings*, 85(3 Suppl), S3–S14. <https://doi.org/10.4065/mcp.2009.0649>

8. Casale, R., Polati, E., Schweiger, V., Coluzzi, F., Bhaskar, A., & Consalvo, M. (2014). Dolore neuropatico localizzato: revisione della letteratura sull'utilizzo de Lidocaina cerotto 5% come first line treatment e nostra esperienza come add-on therapy [Localized neuropathic pain--5% lidocaine medicated patch as a first-line treatment and as add-on therapy: literature review and personal experience]. *Minerva medica*, 105(3), 177–195.

9. Zur E. (2014). Topical treatment of neuropathic pain using compounded medications. *The Clinical journal of pain*, 30(1), 73–91. <https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e318285d1ba>

10. Kalso E. (2011). The Vicious Circle in chronic pain management: balancing efficacy and adverse effects. *Current medical research and opinion*, 27(10), 2069–2071. <https://doi.org/10.1185/03007995.2011.619436>

11. Jorge, L. L., Feres, C. C., & Teles, V. E. (2010). Topical preparations for pain relief: efficacy and patient adherence. *Journal of pain research*, 4, 11–24. <https://doi.org/10.2147/JPR.S9492>

12. Baroli B. (2010). Penetration of nanoparticles and nanomaterials in the skin: fiction or reality?. *Journal of pharmaceutical sciences*, 99(1), 21–50. <https://doi.org/10.1002/jps.21817>

13. Dworkin, R. H., O'Connor, A. B., Backonja, M., Farrar, J. T., Finnerup, N. B., Jensen, T. S., Kalso, E. A., Loeser, J. D., Miaskowski, C., Nurmikko, T. J., Portenoy, R. K., Rice, A. S. C., Stacey, B. R., Treede, R. D.,

Turk, D. C., & Wallace, M. S. (2007). Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain*, *132*(3), 237–251.

<https://doi.org/10.1016/j.pain.2007.08.033>

14. Mattia, C., Coluzzi, F., Sonnino, D., & Anker-Møller, E. (2010). Efficacy and safety of fentanyl HCl iontophoretic transdermal system compared with morphine intravenous patient-controlled analgesia for postoperative pain management for patient subgroups. *European journal of anaesthesiology*, *27*(5), 433–440. <https://doi.org/10.1097/EJA.0b013e3283349d82>

15. White P. F. (2002). The role of non-opioid analgesic techniques in the management of pain after ambulatory surgery. *Anesthesia and analgesia*, *94*(3), 577–585. <https://doi.org/10.1097/00000539-200203000-00019>

16. Becker, D. E., & Reed, K. L. (2012). Local anesthetics: review of pharmacological considerations. *Anesthesia progress*, *59*(2), 90–103. <https://doi.org/10.2344/0003-3006-59.2.90>

17. Scholz A. (2002). Mechanisms of (local) anaesthetics on voltage-gated sodium and other ion channels. *British journal of anaesthesia*, *89*(1), 52–61. <https://doi.org/10.1093/bja/aef163>

18. Bagshaw, K. R., Hanenbaum, C. L., Carbone, E. J., Lo, K. W., Laurencin, C. T., Walker, J., & Nair, L. S. (2015). Pain management via local anesthetics and responsive hydrogels. *Therapeutic delivery*, *6*(2), 165–176. <https://doi.org/10.4155/tde.14.95>

19. Goldin, A. L., Barchi, R. L., Caldwell, J. H., Hofmann, F., Howe, J. R., Hunter, J. C., Kallen, R. G., Mandel, G., Meisler, M. H., Netter, Y. B., Noda, M., Tamkun, M. M., Waxman, S. G., Wood, J. N., & Catterall, W. A. (2000). Nomenclature of voltage-gated sodium channels. *Neuron*, *28*(2), 365–368. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(00\)00116-1](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(00)00116-1)

20. Muroi, Y., & Chanda, B. (2009). Local anesthetics disrupt energetic coupling between the voltage-sensing segments of a sodium channel. *The Journal of general physiology*, *133*(1), 1–15. <https://doi.org/10.1085/jgp.200810103>

21. Payandeh, J., Scheuer, T., Zheng, N., & Catterall, W. A. (2011). The crystal structure of a voltage-gated sodium channel. *Nature*, *475*(7356), 353–358. <https://doi.org/10.1038/nature10238>
22. Fozzard, H. A., Sheets, M. F., & Hanck, D. A. (2011). The sodium channel as a target for local anesthetic drugs. *Frontiers in pharmacology*, *2*, 68. <https://doi.org/10.3389/fphar.2011.00068>
23. Taylor, A., & McLeod, G. (2020). Basic pharmacology of local anaesthetics. *BJA education*, *20*(2), 34–41. <https://doi.org/10.1016/j.bjae.2019.10.002>
24. Martin-Flores, M. (2013). Clinical Pharmacology and Toxicology of Local Anesthetics and Adjuncts. In *Small Animal Regional Anesthesia and Analgesia* (eds L. Campoy and M.R. Read). <https://doi.org/10.1002/9781118783382.ch4>
25. Colvin, L. A., & Harrington, L. (2019). Smith and Aitkenhead's textbook of anaesthesia.
26. Catterall, W. A., & Swanson, T. M. (2015). Structural Basis for Pharmacology of Voltage-Gated Sodium and Calcium Channels. *Molecular pharmacology*, *88*(1), 141–150. <https://doi.org/10.1124/mol.114.097659>
27. Nakayama, M., Sakuma, Y., Imamura, H., Yano, K., Kodama, T., & Ikari, K. (2017). A comparison of the dose of anesthetic agents and the effective interval from the block procedure to skin incision for ultrasound-guided supraclavicular brachial plexus block in upper extremity surgery. *Asian journal of anesthesiology*, *55*(4), 83–86. <https://doi.org/10.1016/j.aja.2017.11.002>
28. Abdulwahab, M., Boynes, S., Moore, P., Seifikar, S., Al-Jazzaf, A., Alshuraidah, A., Zovko, J., & Close, J. (2009). The efficacy of six local anesthetic formulations used for posterior mandibular buccal infiltration anesthesia. *Journal of the American Dental Association (1939)*, *140*(8), 1018–1024. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.2009.0313>

29. Auletta M. J. (1994). Local anesthesia for dermatologic surgery. *Seminars in dermatology*, 13(1), 35–42.
30. Skidmore, R. A., Patterson, J. D., & Tomsick, R. S. (1996). Local anesthetics. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.]*, 22(6), 511–524. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.1996.tb00366.x>
31. Koay, J., & Orengo, I. (2002). Application of local anesthetics in dermatologic surgery. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.]*, 28(2), 143–148. <https://doi.org/10.1046/j.1524-4725.2002.01126.x>
32. Miller, R. D., Eriksson, L., Fleisher, L. A., Wiener-Kronish, J. P., & Young, W. L. (2010). Miller's anesthesia. In *Miller's anesthesia* (pp. 2827-2827)
33. Starling, J., 3rd, Thosani, M. K., & Coldiron, B. M. (2012). Determining the safety of office-based surgery: what 10 years of Florida data and 6 years of Alabama data reveal. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.]*, 38(2), 171–177. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2011.02206.x>
34. Opperer, M., Gerner, P., & Memtsoudis, S. G. (2015). Additives to local anesthetics for peripheral nerve blocks or local anesthesia: a review of the literature. *Pain management*, 5(2), 117–128. <https://doi.org/10.2217/pmt.15.2>
35. Swain, A., Nag, D. S., Sahu, S., & Samaddar, D. P. (2017). Adjuvants to local anesthetics: Current understanding and future trends. *World journal of clinical cases*, 5(8), 307–323. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v5.i8.307>
36. Kirksey, M. A., Haskins, S. C., Cheng, J., & Liu, S. S. (2015). Local Anesthetic Peripheral Nerve Block Adjuvants for Prolongation of Analgesia: A Systematic Qualitative Review. *PloS one*, 10(9), e0137312. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0137312>
37. Choi, S., Rodseth, R., & McCartney, C. J. (2014). Effects of dexamethasone as a local anaesthetic adjuvant for brachial plexus block: a

systematic review and meta-analysis of randomized trials. *British journal of anaesthesia*, 112(3), 427–439. <https://doi.org/10.1093/bja/aet417>

38. Kosel, J., Bobik, P., & Tomczyk, M. (2016). Buprenorphine--the unique opioid adjuvant in regional anesthesia. *Expert review of clinical pharmacology*, 9(3), 375–383. <https://doi.org/10.1586/17512433.2016.1141047>

39. Karan, D., Swaro, S., Mahapatra, P. R., & Banerjee, A. (2018). Effect of Dexmedetomidine as an Adjuvant to Ropivacaine in Ilioinguinal-Iliohypogastric Nerve Blocks for Inguinal Hernia Repair in Pediatric Patients: A Randomized, Double-Blind, Control Trial. *Anesthesia, essays and researches*, 12(4), 924–929. [https://doi.org/10.4103/aer.AER\\_169\\_18](https://doi.org/10.4103/aer.AER_169_18)

40. Swain, A., Nag, D. S., Sahu, S., & Samaddar, D. P. (2017). Adjuvants to local anesthetics: Current understanding and future trends. *World journal of clinical cases*, 5(8), 307–323. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v5.i8.307>

41. Busch-Dienstfertig, M., & Stein, C. (2010). Opioid receptors and opioid peptide-producing leukocytes in inflammatory pain--basic and therapeutic aspects. *Brain, behavior, and immunity*, 24(5), 683–694. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2009.10.013>

42. Tegeder, I., Meier, S., Burian, M., Schmidt, H., Geisslinger, G., & Lötsch, J. (2003). Peripheral opioid analgesia in experimental human pain models. *Brain : a journal of neurology*, 126(Pt 5), 1092–1102. <https://doi.org/10.1093/brain/awg115>

43. Henneberg, S. W., Hole, P., Madsen de Haas, I., & Jensen, P. J. (1993). Epidural morphine for postoperative pain relief in children. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*, 37(7), 664–667. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.1993.tb03785.x>

44. Karaman, S., Kocabas, S., Uyar, M., Hayzaran, S., & Firat, V. (2006). The effects of sufentanil or morphine added to hyperbaric bupivacaine in spinal anaesthesia for caesarean section. *European journal of anaesthesiology*, 23(4), 285–291. <https://doi.org/10.1017/S0265021505001869>

45. Bonnet, M. P., Mignon, A., Mazoit, J. X., Ozier, Y., & Marret, E. (2010). Analgesic efficacy and adverse effects of epidural morphine compared to parenteral opioids after elective caesarean section: a systematic review. *European journal of pain (London, England)*, *14*(9), 894.e1–894.e8949. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2010.03.003>
46. Murphy, P. M., Stack, D., Kinirons, B., & Laffey, J. G. (2003). Optimizing the dose of intrathecal morphine in older patients undergoing hip arthroplasty. *Anesthesia and analgesia*, *97*(6), 1709–1715. <https://doi.org/10.1213/01.ANE.0000089965.75585.0D>
47. Flory, N., Van-Gessel, E., Donald, F., Hoffmeyer, P., & Gamulin, Z. (1995). Does the addition of morphine to brachial plexus block improve analgesia after shoulder surgery?. *British journal of anaesthesia*, *75*(1), 23–26. <https://doi.org/10.1093/bja/75.1.23>
48. Sternlo, J. E., & Hägerdal, M. (1992). Perineuronal morphine in intercostal block. *Anaesthesia*, *47*(7), 613–615. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.1992.tb02338.x>
49. Liu, S., Chiu, A. A., Carpenter, R. L., Mulroy, M. F., Allen, H. W., Neal, J. M., & Pollock, J. E. (1995). Fentanyl prolongs lidocaine spinal anesthesia without prolonging recovery. *Anesthesia and analgesia*, *80*(4), 730–734. <https://doi.org/10.1097/00000539-199504000-00014>
50. Finucane, B. T., Ganapathy, S., Carli, F., Pridham, J. N., Ong, B. Y., Shukla, R. C., Kristoffersson, A. H., Huizar, K. M., Nevin, K., Ahlén, K. G., & Canadian Ropivacaine Research Group (2001). Prolonged epidural infusions of ropivacaine (2 mg/mL) after colonic surgery: the impact of adding fentanyl. *Anesthesia and analgesia*, *92*(5), 1276–1285. <https://doi.org/10.1097/00000539-200105000-00038>
51. Niemi, G., & Breivik, H. (2002). Epinephrine markedly improves thoracic epidural analgesia produced by a small-dose infusion of ropivacaine, fentanyl, and epinephrine after major thoracic or abdominal surgery: a randomized, double-blinded crossover study with and without

epinephrine. *Anesthesia and analgesia*, 94(6), .

<https://doi.org/10.1097/00000539-200206000-00044>

52. Förster, J. G., Lumme, H. M., Palkama, V. J., Rosenberg, P. H., & Pitkänen, M. T. (2008). Epinephrine 4 microg/mL added to a low-dose mixture of ropivacaine and fentanyl for lumbar epidural analgesia after total knee arthroplasty. *Anesthesia and analgesia*, 106(1), .

<https://doi.org/10.1213/01.ane.0000287673.27439.19>

53. Fanelli, G., Casati, A., Magistris, L., Berti, M., Albertin, A., Scarioni, M., & Torri, G. (2001). Fentanyl does not improve the nerve block characteristics of axillary brachial plexus anaesthesia performed with ropivacaine. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*, 45(5), 590–594.

<https://doi.org/10.1034/j.1399-6576.2001.045005590.x>

54. Kardash, K., Schools, A., & Concepcion, M. (1995). Effects of brachial plexus fentanyl on supraclavicular block. A randomized, double-blind study. *Regional anesthesia*, 20(4), 311–315.

55. Magistris, L., Casati, A., Albertin, A., Deni, F., Danelli, G., Borghi, B., & Fanelli, G. (2000). Combined sciatic-femoral nerve block with 0.75% ropivacaine: effects of adding a systemically inactive dose of fentanyl. *European journal of anaesthesiology*, 17(6), 348–353.

<https://doi.org/10.1046/j.1365-2346.2000.00685.x>

56. Demiraran, Y., Ozdemir, I., Kocaman, B., & Yucel, O. (2006). Intrathecal sufentanil (1.5 microg) added to hyperbaric bupivacaine (0.5%) for elective cesarean section provides adequate analgesia without need for pruritus therapy. *Journal of anesthesia*, 20(4), 274–278. <https://doi.org/10.1007/s00540-006-0437-2>

57. Kampe, S., Weigand, C., Kaufmann, J., Klimek, M., König, D. P., & Lynch, J. (1999). Postoperative analgesia with no motor block by continuous epidural infusion of ropivacaine 0.1% and sufentanil after total hip replacement. *Anesthesia and analgesia*, 89(2), 395–398.

<https://doi.org/10.1097/00000539-199908000-00027>

58. Kampe, S., Diefenbach, C., Kanis, B., Auweiler, M., Kiencke, P., & Cranfield, K. (2002). Epidural combination of ropivacaine with sufentanil for postoperative analgesia after total knee replacement: a pilot study. *European journal of anaesthesiology*, *19*(9), 666–671. <https://doi.org/10.1017/s0265021502001096>
59. Sousa, A. M., Ashmawi, H. A., Costa, L. S., Posso, I. P., & Slullitel, A. (2012). Percutaneous sciatic nerve block with tramadol induces analgesia and motor blockade in two animal pain models. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas*, *45*(2), 147–152. <https://doi.org/10.1590/s0100-879x2011007500164>
60. Alhashemi, J. A., & Kaki, A. M. (2003). Effect of intrathecal tramadol administration on postoperative pain after transurethral resection of prostate. *British journal of anaesthesia*, *91*(4), 536–540. <https://doi.org/10.1093/bja/aeg213>
61. Alemanno, F., Ghisi, D., Fanelli, A., Faliva, A., Pergolotti, B., Bizzarri, F., & Fanelli, G. (2012). Tramadol and 0.5% levobupivacaine for single-shot interscalene block: effects on postoperative analgesia in patients undergoing shoulder arthroplasty. *Minerva anesthesiologica*, *78*(3), 291–296.
62. Kesimci, E., Izdes, S., Gozdemir, M., & Kanbak, O. (2007). Tramadol does not prolong the effect of ropivacaine 7.5 mg/ml for axillary brachial plexus block. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*, *51*(6), 736–741. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2007.01308.x>
63. Jöhr, M., & Berger, T. M. (2012). Caudal blocks. *Paediatric anaesthesia*, *22*(1), 44–50. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9592.2011.03669.x>
64. Collins, J. G., Kitahata, L. M., Matsumoto, M., Homma, E., & Suzukawa, M. (1984). Spinally administered epinephrine suppresses noxiously evoked activity of WDR neurons in the dorsal horn of the spinal cord. *Anesthesiology*, *60*(4), 269–275. <https://doi.org/10.1097/00000542-198404000-00001>

65. Meyer, M. J., Krane, E. J., Goldschneider, K. R., & Klein, N. J. (2012). Case report: neurological complications associated with epidural analgesia in children: a report of 4 cases of ambiguous etiologies. *Anesthesia and analgesia*, *115*(6), 1365–1370. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e31826918b6>
66. Hashimoto, K., Hampl, K. F., Nakamura, Y., Bollen, A. W., Feiner, J., & Drasner, K. (2001). Epinephrine increases the neurotoxic potential of intrathecally administered lidocaine in the rat. *Anesthesiology*, *94*(5), 876–881. <https://doi.org/10.1097/00000542-200105000-00028>
67. Myers, R. R., & Heckman, H. M. (1989). Effects of local anesthesia on nerve blood flow: studies using lidocaine with and without epinephrine. *Anesthesiology*, *71*(5), 757–762. <https://doi.org/10.1097/00000542-198911000-00021>
68. Tobias J. D. (2001). Caudal epidural block: a review of test dosing and recognition of systemic injection in children. *Anesthesia and analgesia*, *93*(5), 1156–1161. <https://doi.org/10.1097/00000539-200111000-00018>
69. Brummett, C. M., & Williams, B. A. (2011). Additives to local anesthetics for peripheral nerve blockade. *International anesthesiology clinics*, *49*(4), 104–116. <https://doi.org/10.1097/AIA.0b013e31820e4a49>
70. Kroin, J. S., Buvanendran, A., Beck, D. R., Topic, J. E., Watts, D. E., & Tuman, K. J. (2004). Clonidine prolongation of lidocaine analgesia after sciatic nerve block in rats Is mediated via the hyperpolarization-activated cation current, not by alpha-adrenoreceptors. *Anesthesiology*, *101*(2), 488–494. <https://doi.org/10.1097/00000542-200408000-00031>
71. Hickey, R., Blanchard, J., Hoffman, J., Sjovall, J., & Ramamurthy, S. (1990). Plasma concentrations of ropivacaine given with or without epinephrine for brachial plexus block. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie*, *37*(8), 878–882. <https://doi.org/10.1007/BF03006624>

72. Eisenach, J. C., De Kock, M., & Klimscha, W. (1996). alpha(2)-adrenergic agonists for regional anesthesia. A clinical review of clonidine (1984-1995). *Anesthesiology*, 85(3), 655–674. <https://doi.org/10.1097/00000542-199609000-00026>
73. Saxena, A. K., & Arava, S. (2004). Current concepts in neuraxial administration of opioids and non-opioids: An overview and future perspectives. *Indian journal of Anaesthesia*, 48(1), 13-24.
74. Tamsen, A., & Gordh, T. (1984). Epidural clonidine produces analgesia. *Lancet (London, England)*, 2(8396), 231–232. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(84\)90523-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(84)90523-3)
75. Dobrydnjov, I., Axelsson, K., Gupta, A., Lundin, A., Holmström, B., & Granath, B. (2005). Improved analgesia with clonidine when added to local anesthetic during combined spinal-epidural anesthesia for hip arthroplasty: a double-blind, randomized and placebo-controlled study. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*, 49(4), 538–545. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2005.00638.x>
76. Farmery, A. D., & Wilson-MacDonald, J. (2009). The analgesic effect of epidural clonidine after spinal surgery: a randomized placebo-controlled trial. *Anesthesia and analgesia*, 108(2), 631–634. <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e31818e61b8>
77. Laha, A., Ghosh, S., & Das, H. (2012). Comparison of caudal analgesia between ropivacaine and ropivacaine with clonidine in children: A randomized controlled trial. *Saudi journal of anaesthesia*, 6(3), 197–200. <https://doi.org/10.4103/1658-354X.101199>
78. Klimscha, W., Chiari, A., Michalek-Sauberer, A., Wildling, E., Lerche, A., Lorber, C., Brinkmann, H., & Semsroth, M. (1998). The efficacy and safety of a clonidine/bupivacaine combination in caudal blockade for pediatric hernia repair. *Anesthesia and analgesia*, 86(1), 54–61. <https://doi.org/10.1097/00000539-199801000-00011>

79. Dobrydnjov, I., Axelsson, K., Samarütel, J., & Holmström, B. (2002). Postoperative pain relief following intrathecal bupivacaine combined with intrathecal or oral clonidine. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*, *46*(7), 806–814. <https://doi.org/10.1034/j.1399-6576.2002.460709.x>

80. Dobrydnjov, I., Axelsson, K., Thörn, S. E., Matthiesen, P., Klockhoff, H., Holmström, B., & Gupta, A. (2003). Clonidine combined with small-dose bupivacaine during spinal anesthesia for inguinal herniorrhaphy: a randomized double-blinded study. *Anesthesia and analgesia*, *96*(5), 1496–1503. <https://doi.org/10.1213/01.ANE.0000061110.62841.E9>

81. Niemi L. (1994). Effects of intrathecal clonidine on duration of bupivacaine spinal anaesthesia, haemodynamics, and postoperative analgesia in patients undergoing knee arthroscopy. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*, *38*(7), 724–728. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.1994.tb03985.x>

82. Attardi, B., Takimoto, K., Gealy, R., Severns, C., & Levitan, E. S. (1993). Glucocorticoid induced up-regulation of a pituitary K<sup>+</sup> channel mRNA in vitro and in vivo. *Receptors & channels*, *1*(4), 287–293.

83. Biradar, P. A., Kaimar, P., & Gopalakrishna, K. (2013). Effect of dexamethasone added to lidocaine in supraclavicular brachial plexus block: A prospective, randomised, double-blind study. *Indian journal of anaesthesia*, *57*(2), 180–184. <https://doi.org/10.4103/0019-5049.111850>

84. Ammar, A. S., & Mahmoud, K. M. (2012). Effect of adding dexamethasone to bupivacaine on transversus abdominis plane block for abdominal hysterectomy: A prospective randomized controlled trial. *Saudi journal of anaesthesia*, *6*(3), 229–233. <https://doi.org/10.4103/1658-354X.101213>

85. Choi, S., Rodseth, R., & McCartney, C. J. (2014). Effects of dexamethasone as a local anaesthetic adjuvant for brachial plexus block: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *British journal of anaesthesia*, *112*(3), 427–439. <https://doi.org/10.1093/bja/aet417>

86. Liu, J., Richman, K. A., Grodofsky, S. R., Bhatt, S., Huffman, G. R., Kelly, J. D., 4th, Glaser, D. L., & Elkassabany, N. (2015). Is there a dose response of dexamethasone as adjuvant for supraclavicular brachial plexus nerve block? A prospective randomized double-blinded clinical study. *Journal of clinical anesthesia*, *27*(3), 237–242. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2014.12.004>
87. Fredrickson Fanzca, M. J., Danesh-Clough, T. K., & White, R. (2013). Adjuvant dexamethasone for bupivacaine sciatic and ankle blocks: results from 2 randomized placebo-controlled trials. *Regional anesthesia and pain medicine*, *38*(4), 300–307. <https://doi.org/10.1097/AAP.0b013e318292c121>
88. Routray, S. S., Mishra, D., Routray, D., & Nanda, K. (2017). Effect of Verapamil as an Adjuvant to Levobupivacaine in Supraclavicular Brachial Plexus Block. *Anesthesia, essays and researches*, *11*(3), 656–660. [https://doi.org/10.4103/aer.AER\\_19\\_17](https://doi.org/10.4103/aer.AER_19_17)
89. Routray, S. S., Mishra, D., Routray, D., & Nanda, K. (2017). Effect of Verapamil as an Adjuvant to Levobupivacaine in Supraclavicular Brachial Plexus Block. *Anesthesia, essays and researches*, *11*(3), 656–660. [https://doi.org/10.4103/aer.AER\\_19\\_17](https://doi.org/10.4103/aer.AER_19_17)
90. Reinhart, D. J., Stagg, K. S., Walker, K. G., Wang, W. P., Parker, C. M., Jackson, H. H., & Walker, E. B. (2000). Postoperative analgesia after peripheral nerve block for podiatric surgery: clinical efficacy and chemical stability of lidocaine alone versus lidocaine plus ketorolac. *Regional anesthesia and pain medicine*, *25*(5), 506–513. <https://doi.org/10.1053/rapm.2000.7624>
91. Mirkheshti, A., Saadatniaki, A., Salimi, A., Manafi Rasi, A., Memary, E., & Yahyaei, H. (2014). Effects of dexmedetomidine versus ketorolac as local anesthetic adjuvants on the onset and duration of infraclavicular brachial plexus block. *Anesthesiology and pain medicine*, *4*(3), e17620. <https://doi.org/10.5812/aapm.17620>
92. Lee, A. R., Yi, H. W., Chung, I. S., Ko, J. S., Ahn, H. J., Gwak, M. S., Choi, D. H., & Choi, S. J. (2012). Magnesium added to bupivacaine prolongs

the duration of analgesia after interscalene nerve block. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie*, 59(1), 21–27.

<https://doi.org/10.1007/s12630-011-9604-5>

93. Gunduz, A., Bilir, A., & Gulec, S. (2006). Magnesium added to prilocaine prolongs the duration of axillary plexus block. *Regional anesthesia and pain medicine*, 31(3), 233–236. <https://doi.org/10.1016/j.rapm.2006.03.001>

94. Dogru, K., Yildirim, D., Ulgey, A., Aksu, R., Bicer, C., & Boyaci, A. (2012). Adding magnesium to levobupivacaine for axillary brachial plexus block in arteriovenous fistule surgery. *Bratislavske lekarske listy*, 113(10), 607–609. [https://doi.org/10.4149/bll\\_2012\\_136](https://doi.org/10.4149/bll_2012_136)

95. Vastani, N., Seifert, B., Spahn, D. R., & Maurer, K. (2013). Sensitivities of rat primary sensory afferent nerves to magnesium: implications for differential nerve blocks. *European journal of anaesthesiology*, 30(1), 21–28. <https://doi.org/10.1097/EJA.0b013e32835949ab>

96. Saeki, H., Matsumoto, M., Kaneko, S., Tsuruta, S., Cui, Y. J., Ohtake, K., Ishida, K., & Sakabe, T. (2004). Is intrathecal magnesium sulfate safe and protective against ischemic spinal cord injury in rabbits?. *Anesthesia and analgesia*, 99(6), 1805–1812.

<https://doi.org/10.1213/01.ANE.0000138039.04548.3D>

97. Brummett, C. M., & Williams, B. A. (2011). Additives to local anesthetics for peripheral nerve blockade. *International anaesthesiology clinics*, 49(4), 104–116. <https://doi.org/10.1097/AIA.0b013e31820e4a49>

98. Capogna, G., Celleno, D., Laudano, D., & Giunta, F. (1995). Alkalinization of local anesthetics. Which block, which local anesthetic?. *Regional anesthesia*, 20(5), 369–377.

99. Bahar, E., & Yoon, H. (2021). Lidocaine: A Local Anesthetic, Its Adverse Effects and Management. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 57(8), 782. <https://doi.org/10.3390/medicina57080782>

100. Patel, B. J., Surana, P., & Patel, K. J. (2023). Recent Advances in Local Anesthesia: A Review of Literature. *Cureus*, *15*(3), e36291. <https://doi.org/10.7759/cureus.36291>
101. Angelo, Z., & Polyvios, C. (2018). Alternative practices of achieving anaesthesia for dental procedures: a review. *Journal of dental anaesthesia and pain medicine*, *18*(2), 79–88. <https://doi.org/10.17245/jdapm.2018.18.2.79>
102. Berge, K. G., Agdal, M. L., Vika, M., & Skeie, M. S. (2016). High fear of intra-oral injections: prevalence and relationship to dental fear and dental avoidance among 10- to 16-yr-old children. *European journal of oral sciences*, *124*(6), 572–579. <https://doi.org/10.1111/eos.12305>
103. Sokolowski, C. J., Giovannitti, J. A., Jr, & Boynes, S. G. (2010). Needle phobia: etiology, adverse consequences, and patient management. *Dental clinics of North America*, *54*(4), 731–744. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2010.06.012>
104. Abbasi, H., Ali, F., Aslam, H., Khan, M. S., Waqas, M., & Lal, A. (2023). Cryoanesthesia with ethyl chloride spray versus 5% lidocaine gel in alleviating oral local anesthetic injection pain for buccal anaesthesia: A randomized clinical (controlled) trial. *Journal of dental research, dental clinics, dental prospects*, *17*(1), 40–46. <https://doi.org/10.34172/joddd.2023.37041>
105. Klingberg, G., Ridell, K., Brogårdh-Roth, S., Vall, M., & Berlin, H. (2017). Local analgesia in paediatric dentistry: a systematic review of techniques and pharmacologic agents. *European archives of paediatric dentistry : official journal of the European Academy of Paediatric Dentistry*, *18*(5), 323–329. <https://doi.org/10.1007/s40368-017-0302-z>
106. van Wijk, A. J., & Makkes, P. C. (2008). Highly anxious dental patients report more pain during dental injections. *British dental journal*, *205*(3), E7–143. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2008.583>

107. Appukuttan D. P. (2016). Strategies to manage patients with dental anxiety and dental phobia: literature review. *Clinical, cosmetic and investigational dentistry*, 8, 35–50. <https://doi.org/10.2147/CCIDE.S63626>
108. Peedikayil, F. C., & Vijayan, A. (2013). An update on local anesthesia for pediatric dental patients. *Anesthesia, essays and researches*, 7(1), 4–9. <https://doi.org/10.4103/0259-1162.113977>
109. Alanazi, F. S., Alhazaa, M. F., Alosaimi, Y. M., Alajaji, F. A., Alanazi, A. S., Alassaf, A., Almulhim, B., Alghamdi, S. A., & Mallineni, S. K. (2021). Preference of Dental Practitioners toward the Use of Local and Topical Anesthetics for Pediatric Patients in Saudi Arabia: A Cross-Sectional Survey. *Children (Basel, Switzerland)*, 8(11), 978. <https://doi.org/10.3390/children8110978>
110. Lee H. S. (2016). Recent advances in topical anesthesia. *Journal of dental anesthesia and pain medicine*, 16(4), 237–244. <https://doi.org/10.17245/jdapm.2016.16.4.237>
111. Hersh, E. V., Moore, P. A., Papas, A. S., Goodson, J. M., Navalta, L. A., Rogy, S., Rutherford, B., Yagiela, J. A., & Soft Tissue Anesthesia Recovery Group (2008). Reversal of soft-tissue local anesthesia with phentolamine mesylate in adolescents and adults. *Journal of the American Dental Association (1939)*, 139(8), 1080–1093. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.2008.0311>
112. Ferrazzano, G. F., Di Fabio, G., Gatto, R., Caruso, S., Botticelli, G., & Caruso, S. (2023). Effectiveness and Tolerability of a New Formulation of a Topical Anesthetic in Reduction of Pain and Parents' Satisfaction in Pediatric Dentistry. *Children (Basel, Switzerland)*, 10(3), 444. <https://doi.org/10.3390/children10030444>
113. Satya Bhushan, N. V., & Nayak, R. N. (2010). A comparison of the efficacy of topical application of Lignocaine Hydrochloride 5% gel and Bupivacaine Hydrochloride 5% gel for extraction of teeth. *Journal of*

*maxillofacial and oral surgery*, 9(2), 119–126. <https://doi.org/10.1007/s12663-010-0038-3>

114. Nair, M., & Gurunathan, D. (2019). Comparative evaluation of the efficacy of two anesthetic gels (2% lignocaine and 20% benzocaine) in reducing pain during administration of local anesthesia - A randomized controlled trial. *Journal of anaesthesiology, clinical pharmacology*, 35(1), 65–69. [https://doi.org/10.4103/joacp.JOACP\\_73\\_18](https://doi.org/10.4103/joacp.JOACP_73_18)

115. Patel, B. J., Surana, P., & Patel, K. J. (2023). Recent Advances in Local Anesthesia: A Review of Literature. *Cureus*, 15(3), e36291. <https://doi.org/10.7759/cureus.36291>

116. Dunsky J. L. (1997). Alfred Einhorn: the discoverer of procaine. *Journal of the Massachusetts Dental Society*, 46(3), 25–26.

117. Gradinaru, D., Ungurianu, A., Margina, D., Moreno-Villanueva, M., & Bürkle, A. (2021). Procaine-The Controversial Geroprotector Candidate: New Insights Regarding Its Molecular and Cellular Effects. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2021, 3617042. <https://doi.org/10.1155/2021/3617042>

118. Ruetsch, Y. A., Böni, T., & Borgeat, A. (2001). From cocaine to ropivacaine: the history of local anesthetic drugs. *Current topics in medicinal chemistry*, 1(3), 175–182. <https://doi.org/10.2174/1568026013395335>

119. Al-Badr, A. A., & Tayel, M. M. (1999). Procaine hydrochloride. In *Analytical profiles of drug substances and excipients* (Vol. 26, pp. 395-458). Academic Press. [https://doi.org/10.1016/S0099-5428\(08\)60628-0](https://doi.org/10.1016/S0099-5428(08)60628-0)

120. URM, Reuter & R, Oettmeier & H, Nazlikul. (2018). Procaine and Procaine-Base-Infusion: A Review of the Safety and Fields of Application after Twenty Years of Use. *Clinical Research: Open Access*. 4. [10.16966/2469-6714.127](https://doi.org/10.16966/2469-6714.127)

121. Turyshev, E. S., Kopytin, A. V., Zhizhin, K. Y., Kubasov, A. S., Shpigun, L. K., & Kuznetsov, N. T. (2022). Potentiometric quantitation of general local anesthetics with a new highly sensitive membrane sensor. *Talanta*, 241, 123239. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2022.123239>

122. Egli, S., Pfister, M., Ludin, S. M., Puente de la Vega, K., Busato, A., & Fischer, L. (2015). Long-term results of therapeutic local anesthesia (neural therapy) in 280 referred refractory chronic pain patients. *BMC complementary and alternative medicine*, *15*, 200. <https://doi.org/10.1186/s12906-015-0735-z>

123. Rey Novoa, M., Muñoz-Sellart, M., Catalán Soriano, M., & Vinyes, D. (2021). Treatment of Localized Vulvar Pain with Neural Therapy: A Case Series and Literature Review. Behandlung von lokalisierten Vulvaschmerzen mit Neuraltherapie: Eine Fallserie und Literaturübersicht. *Complementary medicine research*, *28*(6), 571–577. <https://doi.org/10.1159/000514945>

124. Weinschenk, S., Benrath, J., Kessler, E., Strowitzki, T., & Feisst, M. (2022). Therapy With Local Anesthetics to Treat Vulvodynia. A Pilot Study. *Sexual medicine*, *10*(2), 100482. <https://doi.org/10.1016/j.esxm.2021.100482>

125. Inguscio, C. R., Cisterna, B., Lacavalla, M. A., Donati, F., Angelini, O., Tabaracci, G., & Malatesta, M. (2023). Ozone and procaine increase secretion of platelet-derived factors in platelet-rich plasma. *European journal of histochemistry : EJH*, *67*(4), 3879. <https://doi.org/10.4081/ejh.2023.3839>

126. Anderson, N. L., & Anderson, N. G. (2002). The human plasma proteome: history, character, and diagnostic prospects. *Molecular & cellular proteomics : MCP*, *1*(11), 845–867. <https://doi.org/10.1074/mcp.r200007-mcp200>

127. Rai, A. J., Gelfand, C. A., Haywood, B. C., Warunek, D. J., Yi, J., Schuchard, M. D., Mehig, R. J., Cockrill, S. L., Scott, G. B., Tammen, H., Schulz-Knappe, P., Speicher, D. W., Vitzthum, F., Haab, B. B., Siest, G., & Chan, D. W. (2005). HUPO Plasma Proteome Project specimen collection and handling: towards the standardization of parameters for plasma proteome samples. *Proteomics*, *5*(13), 3262–3277. <https://doi.org/10.1002/pmic.200401245>

128. Johnson, G., & Moore, S. W. (2012). Why has butyrylcholinesterase been retained? Structural and functional diversification in a duplicated gene. *Neurochemistry international*, *61*(5), 783–797. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2012.06.016>
129. Lockridge O. (2015). Review of human butyrylcholinesterase structure, function, genetic variants, history of use in the clinic, and potential therapeutic uses. *Pharmacology & therapeutics*, *148*, 34–46. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2014.11.011>
130. Korabecny, J., & Soukup, O. (2021). Cholinesterase Research. *Biomolecules*, *11*(8), 1121. <https://doi.org/10.3390/biom11081121>
131. De Sutter, A. I., Saraswat, A., & van Driel, M. L. (2015). Antihistamines for the common cold. *The Cochrane database of systematic reviews*, *2015*(11), CD009345. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009345.pub2>
132. Chen, S., & Luster, A. D. (2022). Antihistamines for cancer immunotherapy: More than just treating allergies. *Cancer cell*, *40*(1), 9–11. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2021.11.007>
133. Monczor, F., & Fernandez, N. (2016). Current Knowledge and Perspectives on Histamine H1 and H2 Receptor Pharmacology: Functional Selectivity, Receptor Crosstalk, and Repositioning of Classic Histaminergic Ligands. *Molecular pharmacology*, *90*(5), 640–648. <https://doi.org/10.1124/mol.116.105981>
134. Thangam, E. B., Jemima, E. A., Singh, H., Baig, M. S., Khan, M., Mathias, C. B., Church, M. K., & Saluja, R. (2018). The Role of Histamine and Histamine Receptors in Mast Cell-Mediated Allergy and Inflammation: The Hunt for New Therapeutic Targets. *Frontiers in immunology*, *9*, 1873. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01873>
135. Blaya, B., Nicolau-Galmés, F., Jangi, S. M., Ortega-Martínez, I., Alonso-Tejerina, E., Burgos-Bretones, J., Pérez-Yarza, G., Asumendi, A., & Boyano, M. D. (2010). Histamine and histamine receptor antagonists in cancer

- biology. *Inflammation & allergy drug targets*, 9(3), 146–157.  
<https://doi.org/10.2174/187152810792231869>
136. Jutel, M., Akdis, M., & Akdis, C. A. (2009). Histamine, histamine receptors and their role in immune pathology. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*, 39(12), 1786–1800. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2009.03374.x>
137. Moriguchi, T., & Takai, J. (2020). Histamine and histidine decarboxylase: Immunomodulatory functions and regulatory mechanisms. *Genes to cells : devoted to molecular & cellular mechanisms*, 25(7), 443–449. <https://doi.org/10.1111/gtc.12774>
138. Simons F. E. (2004). Advances in H1-antihistamines. *The New England journal of medicine*, 351(21), 2203–2217. <https://doi.org/10.1056/NEJMra033121>
139. Serra-Grabulosa, J. M., Sánchez-Turet, M., & Grau, C. (2002). Efectos secundarios del antihistamánico clorfeniramina sobre el sistema nervioso central [The secondary effects of the antihistamine chlorpheniramine on the central nervous system]. *Revista de neurologia*, 34(12), 1178–1182.
140. Wolfson, A. R., Wong, D., Abrams, E. M., Wasserman, S., & Sussman, G. L. (2022). Diphenhydramine: Time to Move on?. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*, 10(12), 3124–3130. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2022.07.018>
141. Hu, Y., Sieck, D. E., & Hsu, W. H. (2015). Why are second-generation H1-antihistamines minimally sedating?. *European journal of pharmacology*, 765, 100–106. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.08.016>
142. Yanai, K., Yoshikawa, T., Yanai, A., Nakamura, T., Iida, T., Leurs, R., & Tashiro, M. (2017). The clinical pharmacology of non-sedating antihistamines. *Pharmacology & therapeutics*, 178, 148–156. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.04.004>
143. Fein, M. N., Fischer, D. A., O'Keefe, A. W., & Sussman, G. L. (2019). CSACI position statement: Newer generation H<sub>1</sub>-antihistamines are safer

than first-generation H<sub>1</sub>-antihistamines and should be the first-line antihistamines for the treatment of allergic rhinitis and urticaria. *Allergy, asthma, and clinical immunology : official journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology*, 15, 61. <https://doi.org/10.1186/s13223-019-0375-9>

144. Dyhrfjeld-Johnsen, J., & Attali, P. (2019). Management of peripheral vertigo with antihistamines: New options on the horizon. *British journal of clinical pharmacology*, 85(10), 2255–2263. <https://doi.org/10.1111/bcp.14046>

145. WYNGAARDEN, J. B., & SEEVERS, M. H. (1951). The toxic effects of antihistaminic drugs. *Journal of the American Medical Association*, 145(5), 277–282. <https://doi.org/10.1001/jama.1951.02920230001001>

146. BORMAN M. C. (1947). Danger with benadryl of self medication and large dosage. *Journal of the American Medical Association*, 133(6), 394. <https://doi.org/10.1001/jama.1947.62880060012007c>

147. Adkinson Jr, N. F., Bochner, B. S., Burks, A. W., Busse, W. W., Holgate, S. T., Lemanske, R. F., & O'Hehir, R. E. (2013). *Middleton's allergy E-Book: Principles and practice*. Elsevier Health Sciences.

148. Church, M. K., Maurer, M., Simons, F. E., Bindslev-Jensen, C., van Cauwenberge, P., Bousquet, J., Holgate, S. T., Zuberbier, T., & Global Allergy and Asthma European Network (2010). Risk of first-generation H(1)-antihistamines: a GA(2)LEN position paper. *Allergy*, 65(4), 459–466. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2009.02325.x>

149. Schlit, A. F., Delaunois, A., Colomar, A., Claudio, B., Cariolato, L., Boev, R., Valentin, J. P., Peters, C., Sloan, V. S., & Bentz, J. W. G. (2017). Risk of QT prolongation and torsade de pointes associated with exposure to hydroxyzine: re-evaluation of an established drug. *Pharmacology research & perspectives*, 5(3), e00309. <https://doi.org/10.1002/prp2.309>

150. Vigne, J., Alexandre, J., Fobe, F., Milliez, P., Loilier, M., Fedrizzi, S., & Coquerel, A. (2015). QT prolongation induced by hydroxyzine: a pharmacovigilance case report. *European journal of clinical pharmacology*, *71*(3), 379–381. <https://doi.org/10.1007/s00228-014-1804-9>
151. Thakkar M. M. (2011). Histamine in the regulation of wakefulness. *Sleep medicine reviews*, *15*(1), 65–74. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2010.06.004>
152. Boyle, J., Eriksson, M., Stanley, N., Fujita, T., & Kumagi, Y. (2006). Allergy medication in Japanese volunteers: treatment effect of single doses on nocturnal sleep architecture and next day residual effects. *Current medical research and opinion*, *22*(7), 1343–1351. <https://doi.org/10.1185/030079906X112660>
153. Salmun, L. M., & Lorber, R. (2002). 24-hour efficacy of once-daily desloratadine therapy in patients with seasonal allergic rhinitis [ISRCTN32042139]. *BMC family practice*, *3*, 14. <https://doi.org/10.1186/1471-2296-3-14>
154. Murray, J. J., Nathan, R. A., Bronsky, E. A., Olufade, A. O., Chapman, D., & Kramer, B. (2002). Comprehensive evaluation of cetirizine in the management of seasonal allergic rhinitis: impact on symptoms, quality of life, productivity, and activity impairment. *Allergy and asthma proceedings*, *23*(6), 391–398.
155. Donado, E., Izquierdo, I., Pérez, I., García, O., Antonijoan, R. M., Gich, I., Solans, A., Peña, J., Morganroth, J., & Barbanoj, M. J. (2010). No cardiac effects of therapeutic and supratherapeutic doses of rupatadine: results from a 'thorough QT/QTc study' performed according to ICH guidelines. *British journal of clinical pharmacology*, *69*(4), 401–410. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2009.03599.x>
156. Nicholson, A. N., Stone, B. M., Turner, C., & Mills, S. L. (2000). Antihistamines and aircrew: usefulness of fexofenadine. *Aviation, space, and environmental medicine*, *71*(1), 2–6.

157. Casale, T. B., Blaiss, M. S., Gelfand, E., Gilmore, T., Harvey, P. D., Hindmarch, I., Simons, F. E., Spangler, D. L., Szefer, S. J., Terndrup, T. E., Waldman, S. A., Weiler, J., Wong, D. F., & Antihistamine Impairment Roundtable (2003). First do no harm: managing antihistamine impairment in patients with allergic rhinitis. *The Journal of allergy and clinical immunology*, *111*(5), S835–S842. <https://doi.org/10.1067/mai.2003.1550>

158. Mann, R. D., Pearce, G. L., Dunn, N., & Shakir, S. (2000). Sedation with "non-sedating" antihistamines: four prescription-event monitoring studies in general practice. *BMJ (Clinical research ed.)*, *320*(7243), 1184–1186. <https://doi.org/10.1136/bmj.320.7243.1184>

159. Simons, F. E., & Simons, K. J. (2011). Histamine and H<sub>1</sub>-antihistamines: celebrating a century of progress. *The Journal of allergy and clinical immunology*, *128*(6), 1139–1150.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.09.005>

160. Specht, T., & Seifert, R. (2024). Repurposing of H<sub>1</sub>-receptor antagonists (levo)cetirizine, (des)loratadine, and fexofenadine as a case study for systematic analysis of trials on clinicaltrials.gov using semi-automated processes with custom-coded software. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*, *397*(5), 2995–3018. <https://doi.org/10.1007/s00210-023-02796-9>

161. Siwik, D., Gajewska, M., Karoń, K., Pluta, K., Wondołkowski, M., Wilimski, R., Szarpak, Ł., Filipiak, K. J., & Gąsecka, A. (2021). Pleiotropic Effects of Acetylsalicylic Acid after Coronary Artery Bypass Grafting-Beyond Platelet Inhibition. *Journal of clinical medicine*, *10*(11), 2317. <https://doi.org/10.3390/jcm10112317>

162. Ayaz, M., Anwar, F., Saleem, U., Shahzadi, I., Ahmad, B., Mir, A., & Ismail, T. (2022). Parkinsonism Attenuation by Antihistamines via Downregulating the Oxidative Stress, Histamine, and Inflammation. *ACS omega*, *7*(17), 14772–14783. <https://doi.org/10.1021/acsomega.2c00145>

163. Tillement, J. P., Testa, B., & Brée, F. (2003). Compared pharmacological characteristics in humans of racemic cetirizine and

levocetirizine, two histamine H1-receptor antagonists. *Biochemical pharmacology*, 66(7), 1123–1126. [https://doi.org/10.1016/s0006-2952\(03\)00558-6](https://doi.org/10.1016/s0006-2952(03)00558-6)

164. Horak, F., Zieglmayer, P. U., Zieglmayer, R., Kavina, A., & Lemell, P. (2005). Levocetirizine has a longer duration of action on improving total nasal symptoms score than fexofenadine after single administration. *British journal of clinical pharmacology*, 60(1), 24–31. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2005.02377.x>

165. Kapp, A., & Pichler, W. J. (2006). Levocetirizine is an effective treatment in patients suffering from chronic idiopathic urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel, multicenter study. *International journal of dermatology*, 45(4), 469–474. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2005.02609.x>

166. Grant, J. A., Riethuisen, J. M., Moulaert, B., & DeVos, C. (2002). A double-blind, randomized, single-dose, crossover comparison of levocetirizine with ebastine, fexofenadine, loratadine, mizolastine, and placebo: suppression of histamine-induced wheal-and-flare response during 24 hours in healthy male subjects. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*, 88(2), 190–197. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)61995-3](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)61995-3)

167. Popov, T. A., Dumitrascu, D., Bachvarova, A., Bocsan, C., Dimitrov, V., & Church, M. K. (2006). A comparison of levocetirizine and desloratadine in the histamine-induced wheal and flare response in human skin in vivo. *Inflammation research : official journal of the European Histamine Research Society ... [et al.]*, 55(6), 241–244. <https://doi.org/10.1007/s00011-006-0075-z>

168. Hair, P. I., & Scott, L. J. (2006). Levocetirizine: a review of its use in the management of allergic rhinitis and skin allergies. *Drugs*, 66(7), 973–996. <https://doi.org/10.2165/00003495-200666070-00017>

169. Dubuske L. M. (2007). Levocetirizine: The latest treatment option for allergic rhinitis and chronic idiopathic urticaria. *Allergy and asthma proceedings*, 28(6), 724–734. <https://doi.org/10.2500/aap.2007.28.3051>

170. de Blic, J., Wahn, U., Billard, E., Alt, R., & Pujazon, M. C. (2005). Levocetirizine in children: evidenced efficacy and safety in a 6-week randomized seasonal allergic rhinitis trial. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*, 16(3), 267–275. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2005.00216.x>

171. Ciprandi, G., Cirillo, I. G., Vizzaccaro, A., & Tosca, M. A. (2005). Levocetirizine improves nasal symptoms and airflow in patients with persistent allergic rhinitis: a pilot study. *European annals of allergy and clinical immunology*, 37(1), 25–29.

172. White, M. V., & Kaliner, M. A. (1992). Mediators of allergic rhinitis. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 90(4 Pt 2), 699–704. [https://doi.org/10.1016/0091-6749\(92\)90155-u](https://doi.org/10.1016/0091-6749(92)90155-u)

173. Walsh G. M. (2008). A review of the role of levocetirizine as an effective therapy for allergic disease. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 9(5), 859–867. <https://doi.org/10.1517/14656566.9.5.859>

174. Walsh G. M. (2009). The anti-inflammatory effects of levocetirizine--are they clinically relevant or just an interesting additional effect?. *Allergy, asthma, and clinical immunology : official journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology*, 5(1), 14. <https://doi.org/10.1186/1710-1492-5-14>

175. Pal, R. R., Maurya, A. K., Parashar, P., & Saraf, S. A. (2021). A comparative study of levocetirizine loaded vesicular and matrix type system for topical application: appraisal of therapeutic potential against atopic dermatitis. *Journal of Pharmaceutical Innovation*, 16, 469-480.

176. Lei, D., Guo, C., & Greenberger, P. (2018). Iatrogenic Systemic Allergic Contact Dermatitis From Cetirizine and Levocetirizine. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 121(5), S131-S132.

177. Almawash, S., Quadir, S. S., Al Saqr, A., Sharma, G., & Raza, K. (2022). Dual Delivery of Fluticasone Propionate and Levocetirizine Dihydrochloride for the Management of Atopic Dermatitis Using a Microemulsion-Based Topical Gel. *ACS omega*, 7(9), 7696–7705. <https://doi.org/10.1021/acsomega.1c06393>
178. Metta, Samyuktha & Khan, Mohammed & Amir, & Lakshmi, Muppidi & Poojadevi, & Shruthi, Kanna. (2023). A Review: Pharmaceutical Gels and Its Types with Prominence Role of Its Drug Delivery Systems. 686.
179. Maqbool, A., Mishra, M. K., Pathak, S., Kesharwani, A., & Kesharwani, A. (2017). Semisolid dosage forms manufacturing: Tools, critical process parameters, strategies, optimization, and recent advances. *Ind. Am. J. Pharm. Res*, 7, 882-893.
180. Maslii, Y., Ruban, O., Kasparaviciene, G., Kalveniene, Z., Materiienko, A., Ivanauskas, L., Mazurkeviciute, A., Kopustinskiene, D. M., & Bernatoniene, J. (2020). The Influence of pH Values on the Rheological, Textural and Release Properties of Carbomer Polacril® 40P-Based Dental Gel Formulation with Plant-Derived and Synthetic Active Components. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 25(21), 5018. <https://doi.org/10.3390/molecules25215018>
181. Czajkowska-Kośnik, A., Szymańska, E., & Winnicka, K. (2022). Nanostructured Lipid Carriers (NLC)-Based Gel Formulations as Etodolac Delivery: From Gel Preparation to Permeation Study. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 28(1), 235. <https://doi.org/10.3390/molecules28010235>