

# МОДЕЛЬ СОЗДАНИЯ ФОРМУЛЯРНЫХ ПЕРЕЧНЕЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ПРИМЕРЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ПОСТРАДАВШИХ ВОЕННОСЛУЖАЩИХ С ТОРАКОАБДОМИНАЛЬНОЙ ТРАВМОЙ

Соломенный А.Н.

**Резюме.** В статье приведена модель создания формулярных перечней на примере медикаментозного обеспечения пострадавших военнослужащих с торакоабдоминальной травмой. Создание формулярных перечней направлено на повышение качества медикаментозного обеспечения и его унификации во время проведения лечебно-диагностического процесса в военно-медицинской службе. Для создания перечней лекарственных средств использовался метод экспертного оценивания.

**Ключевые слова:** экспертное оценивание, формулярный перечень, торакоабдоминальная травма.

## THE MODEL FOR THE CREATION FORMULARY LISTS OF MEDICINES ON THE EXAMPLE OF THE MEDICAL SUPPLY SERVICEMEN WITH THORACOABDOMINAL INJURY

Solomennyu A.M.

**Summary.** The article describes a model for the creation of formulary lists on the example of the medical supply servicemen with thoracoabdominal injuries. Creation of formulary lists aimed at improving the quality of medical supply, its unification during the treatment and diagnostic process in the military-medical service. To create lists of medicines used the method of expert estimation.

**Keywords:** expert estimation, formulary list, thoracoabdominal injury.

УДК 615.014.22 : 615.451.35 : 616 – 092.9

## ДОСЛІДЖЕННЯ ПІННОГО АЕРОЗОЛЮ

Давтян Л.Л., Дроздова А.О.

Національна медична академія післядипломної освіти

**Резюме.** Терапевтична ефективність лікарського засобу (ЛЗ) залежить, перш за все, від його технології виготовлення. Основа, спосіб введення АФІ до основи, технологія виготовлення з визначенням критичних точок, контроль якості препарату – основні фактори, що впливають на біодоступність лікарського засобу.

Проведені комплексні дослідження дають змогу обґрунтувати технологію пінного аерозолію із встановленням специфікацій цих характеристик.

**Ключові слова:** технологія, спосіб введення, активний фармацевтичний інгредієнт, фармакокінетика, антимікробна активність, якість препарату.

**Вступ.** На сьогодні 65 млн. жінок світу приймають протизаплідні таблетки. Кожна четверта жінка в Європі користується протизаплідними таблетками. Існує пряма залежність між рівнем застосування протизаплідних таблеток та кількістю абортів в країні. Наприклад, в Нідерландах, країні, де найширше застосовуються таблетки, зафіксовано надзвичайно низький рівень абортів.

Внаслідок реалізації національних програм "Планування сім'ї" (1995-2000) і "Репродуктивне здоров'я 2001 – 2005" кількість абортів в Україні зменшилася на 78 %. Однак у 2007 р. в Україні показник штучних абортів складало 12,8 на

1000 жінок фертильного віку, що абсолютно відповідає показнику небажаної вагітності [3, 8, 9-11].

Разом з тим, дуже розповсюджені статеві інфекції від яких засоби оральної гормональної контрацепції не спроможні захистити [1, 2, 12-14]. У зв'язку з цим перспективним є використання засобів місцевої контрацепції, перевага яких полягає в їх безпеці, відсутності протипоказань, а також у захисній дії проти захворювань, що передаються статевим шляхом (ЗПСШ). Тому актуальним є створення засобів МК, що комбінують сперміцидну та антибактеріальну дію і спроможні не тільки попереджати від небажаної вагітності, але і є засобами профілактики ЗПСШ.

Виходячи з актуальності проблеми нами розроблено лікарський засіб у формі аерозолю, що містить активні фармацевтичні інгредієнти (АФІ) метронідазол, хінозол, молочну кислоту та ДМСО.

Вибір лікарської форми – пінний аерозоль нами обгрунтовано маркетинговими дослідженнями фармацевтичного ринку України на наявність препаратів групи G01. Доведено, що кількість препаратів у формі аерозолів для лікування гінекологічних захворювань складає 4 %. Дане обумовило створення нового оригінального лікарського засобу під умовною назвою «МХМД-золь». Склад даного препарату обговорено з член-кор. НАМН України, проф. Ю.П. Вдовиченко (каф. гінекології), проф. Г.М. Войтенко (зав. секцією клінічної фармакології).

**Матеріали та методи дослідження.** Об'єктом дослідження є пінний аерозоль. Предметом дослідження є склад та технологія пінного аерозолю. Методи дослідження - фармако-технологічні, фізико-хімічні та біологічні.

*Визначення антимікробної активності пінного аерозолю* проводили методом дифузії в агаровий гель, згідно ДФУ з використанням тест-штамів *S. aureus* ATCC 26923, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *B. subtilis* ATCC 6633, *P. vulgaris* ATCC 4636, *C. albicans* ATCC 885/653. Мікробне навантаження за стандартом McFarland складало  $10^7$  мікробних клітин на 1 мл середовища.

При оцінці результатів враховували слідуєчі критерії: відсутність зон пригнічення росту тест-культур навколо лунок, зони затримки мікроорганізмів до 10 мм вказує на нечутливість мікроорганізмів до внесеного в лунку препарату; зони затримки росту тест-культур діаметром 10 – 15 мм вказує на малу чутливість культури; зони діаметром 15 – 25 мм оцінюються як показник чутливості мікроорганізму до препарату; а зони пригнічення росту тест-культур вище 25 мм – висока чутливість мікроорганізмів до зразкам препарату [7].

*Визначення кінетичних параметрів* пінного аерозолю проводили за методом діалізу через напівпроникну мембрану при температурі  $36 \pm 1^\circ\text{C}$ . Відбір проб проводили через кожні 30, 60, 180, 360, 720, та 1440 хв.

Кількісне визначення АФІ в діалізаті проводили методом високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) згідно ДФУ.

*Ідентифікація метронідазолу, хінозолу та молочної кислоти проводили методом ВЕРХ. Визначення здійснюється згідно методики наведеної для кількісного визначення АФІ.*

На хроматограмі випробувального розчину, час утримання піку метронідазолу, хінозолу та молочної кислоти має збігатися з часом утримання піку метронідазолу, хінозолу, молочної кислоти на хроматограмах розчину порівняння з точністю  $\pm 2\%$ .

*Методики кількісного визначення молочної кислоти проводили методом ВЕРХ. Кількісне визначення молочної кислоти проводили на рідинному хроматографі «Agilent 1100». Рухома фаза: елюент – вода високоочищена з рН 2,5 (рН розчину доводили до значення  $2,5 \pm 0,05$  за допомогою ортофосфорної кислоти). Швидкість рухомої фази – 1,5 мл/хв. Температура колонки – 45 °С, об'єм проби 100 мкл. Хроматографічна колонка розміром 250×4.6 мм, заповнена сорбентом силікагель октилсилільний для хроматографії Р з розміром часток 5 мкм (Phenomenex Luna 5μ С18). Детектування проводилось за допомогою спектрофотометричного детектору за довжини хвилі 215 нм.*

Виявлення та визначення *метронідазолу та хінозолу* проводили на рідинному хроматографі «Agilent 1100». Рухома фаза: елюент А – ацетонитрил; елюент Б – 0,1% розв'язок уксусної кислоти в 0,01 М калія дигідроген фосфата (30:70). Швидкість рухомої фази – 2,0 мл/хв. Температура колонки – 50 °С, об'єм проби 20 мкл. Хроматографічна колонка розміром 250×4.6 мм, заповнена сорбентом силікагель октилсилільний для хроматографії Р з розміром часток 5 мкм (Phenomenex Luna 5μ С18). Детектування проводилось за допомогою спектрофотометричного детектору за довжини хвилі 271 нм.

*Визначення ДМСО* проводили методом газової хроматографії на хроматографі Perkin Elmer Clarus 500, обладнаний автодозуючим пристроєм. Колонка: кварцова капілярна, довжиною 30 м, діаметром 0,32 мм, покрита шаром товщиною 0,25 мкм нерухомої фази поліпропіленгліколю HP-INNOWAX, або аналогічна, для якої виконуються умови придатності хроматографічної системи. Газ-носії: азот; швидкість газу-носія: 1,5 мл/хв.; поділ потоку: 10:1. Температура термостату колонки: 130 °С протягом 8 хв, потім підвищення температури до 250 °С зі швидкістю 25 °С/хв., витримка при цій температурі 5 хв, температура детектора: 250 °С; температура блоку вводу проби: 200 °С; детектор: полуменево-іонізаційний [6].

Вивчення специфічної активності (сперміцидної дії) препарату проводили методом *in vitro* на свіжо отриманих і розведених розчинником для короткочасного зберігання «Minitube» (Німеччина) сперміїв кнурів породи велика біла. Вплив модельних зразків на сперму оцінювали у препараті «роздавлена крапля» та мазку на визначення мертвих сперміїв одразу, через 1, 5, 10, 20, 30 та 60 хв інкубації. В контролі використовували фізіологічний розчин та 1 % розчин хінозола, що має відому сперміцидну активність [5].

*Токсикологічна характеристика* препарату вивчена в «гострому» дослідженні на теплокровних тваринах: білих щурах лінії „Вістер“, безпородних білих мишах, морських свинках та кролях породи „Шиншила”.

Дослідження були проведені за загальноприйнятими методиками (токсикологічними, біохімічними, статистичними) [4].

**Результати дослідження та їх обговорення.** Перш за все нами вивчено вплив способу введення АФІ на антимікробну активність ЛЗ. В залежності від фізико-хімічних властивостей АФІ їх до основи вводили у виш вигляді розчину у воді та в ДМСО (метронідазол), а хінозол – у вигляді розчину у воді. При цьому молочна кислота введена до основи в кількості 0,12 %. Як пеноутворювач нами використано твін-80 та ОС-20.

Дослідження виконані на базі кафедри мікробіології ХМАПО під керівництвом проф. С.В. Бірюкової.

Мікробіологічними дослідженнями встановлено, що оптимальну антимікробну активність виявляє зразок при наступній концентрації АФІ та способу їх введення до основи: метронідазолу 0,5 %, хінозолу – 1 %. І хінозол, і метронідазол до складу основи введені у вигляді розчину у воді. Порівняльний аналіз даних експерименту щодо способу введення АФІ (вода, ДМСО) до основи показав, що немає суттєвої різниці між модельними зразками при різних способах введення АФІ (рис. 1). Крім того, мікробіологічними дослідженнями доведено перевага піноутворювача ОС-20, перед твін-80, що доведено мікробіологічними дослідженнями.

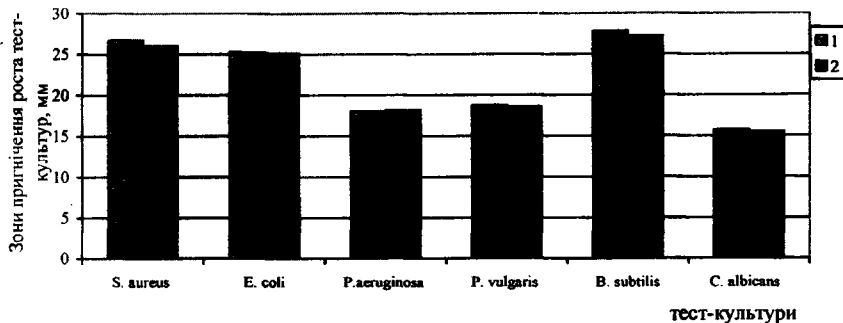


Рис. 1. Залежність антимікробної активності модельних зразків від способу введення АФІ (1 – метронідазол і хінозол розчинений у воді, 2 – метронідазол – у ДМСО, хінозол – у воді)

Таким чином, експериментальними дослідженнями встановлено, що оптимальним є склад модельного зразку при наступному співвідношенні АФІ – метронідазолу 0,5 %, хінозолу 1,0 % і молочної кислоти 0,12 % при способу введення метронідазолу та хінозолу до складу основи у вигляді розчину в воді, а молочної кислоти - до готового продукту.

У зв'язку з тим, що спосіб введення АФІ до основи впливає на фармакокінетику препарату нами проведені фармакокінетичні дослідження

щодо вивільнення АФІ з метою проведення кореляції між способом введення та порядком вивільнення АФІ. Результати досліджень наведено на рис. 2.

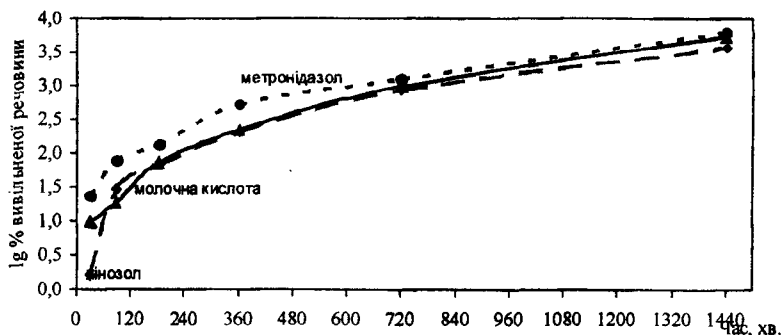


Рис. 2. Кінетична залежність вивільнення АФІ із пінного аерозолу від часу

Експериментально доведено, що в першу чергу вивільняється хінозол (сперміцидна та антимікробна дія), потім у часі вивільняється метронідазол (антимікробна активність) та молочна кислота (сперміцидна дія за рахунок регуляції рН середовища піхви). Вивільнення хінозолу з аерозолу спочатку проходить активніше, але з часом зменшується, в той час як метронідазол та молочна кислота вивільняються повільно. Тобто препарат можна застосувати як сперміцидний засіб із антимікробною активністю.

Нами у подальшому опрацьовані методики якісного та кількісного визначення АФІ у складі препарату. Дослідження виконані на базі кафедри клінічної біохімії, судово-медичної токсикології та фармації ХМАПО під керівництвом проф. Г.П. Петоніна.

Встановлено вміст молочної кислоти 1 г аерозолу - складає 1,2 мг при нормі 1,08 – 1,4 мг/г. Вміст метронідазолу в 1 г аерозолу складає 5 мг/г (при нормі 4,5 – 5,5 мг/г), хінозолу - 10мг/г (при нормі 9,0 – 11,0мг/г) та ДМСО - 35 мг/г (при нормі 31,5 – 38,5 мг/г).

*Ідентифікація метронідазолу, хінозолу та молочної кислоти* проводили методом ВЕРХ. Визначення здійснюється згідно методики наведеної для кількісного визначення АФІ.

На хроматограмі випробувального розчину, час утримання піку метронідазолу, хінозолу та молочної кислоти має збігатися з часом утримання піку метронідазолу, хінозолу, молочної кислоти на хроматограмах розчину порівняння з точністю  $\pm 2\%$ .

З метою встановлення специфічної активності препарату проводили дослідження щодо визначення сперміцидної дії як лікарського засобу, так і допоміжних речовин, що входять до складу пінного аерозолу. Дослідження показали високу сперміцидну ефективність лікарського засобу – спермії гинули

одразу після їх контакту із препаратом. Після змішування сперми із зразком «роздавлена крапля» не виявили жодних форм руху спермійів, тобто активність складала 0 балів. Отже, опрацьовані пінний аерозоль виявляє високу сперміцидну активність завдяки хінозолу, молочної кислоти, а також в'язкості системи, що істотно впливає на рухливість спермійів.

Для організації промислового виробництва лікарських засобів (ЛЗ) необхідним етапом є проведення доклінічних досліджень щодо встановлення ступеня його небезпеки при різних шляхах надходження до організму.

Біологічні дослідження проведені на базі Інституту проблем патології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця під керівництвом д.м.н., проф. П. І. Середи.

Для визначення ступеня небезпеки ЛЗ при надходженні до організму пероральним шляхом були відібрані здорові тварини: по 6 щурів (самці та самиці) вагою 150 - 180 г та по 10 мишей вагою 20 - 25 г. Аерозоль вводили тваринам у шлунково-кишковий тракт за допомогою металевого зонда. Дози введення складали 1000 мг/кг; 3000 мг/кг та 5000 мг/кг.

Критерієм ефекту були час прояву та ступінь виразності симптомів інтоксикації, наявність/відсутність летальних випадків.

На протязі усього періоду спостереження (14 діб) у тварин після одноразового отримання ЛЗ у вищезазначеному вигляді і дозах не було відмічено будь-яких клінічних симптомів інтоксикації. При проведенні досліджень встановлено, що середньо-летальна доза (ЛД<sub>50</sub>) опрацьованих ЛЗ при одноразовому надходженні до шлунково-кишкового тракту теплокровних тварин – білих щурів та мишей становила > 5000 мг/кг. Тобто, ЛЗ при надходженні до шлунку лабораторних тварин за показником "середньо-летальна доза при надходженні до шлунку" відноситься до мало небезпечних сполук (таблиця).

*Таблиця*

**Показники токсичної дії ЛЗ при одноразовому надходженні до шлунку піддослідних тварин**

Вид тварин	Доза, мг/кг	аерозоль		
		Кількість тварин у групі		Летальність, %
		До введення	Після введення	
Щури / самці	1000,0	6	6	0
	3000,0	6	6	0
	5000,0	6	6	0
Щури / самиці	1000,0	6	6	0
	3000,0	6	6	0
	5000,0	6	6	0
Миші / самці	1000,0	10	10	0
	3000,0	10	10	0
	5000,0	10	10	0

Таким чином, токсикологічна характеристика опрацьованого при одноразовому надходженні до шлунково-кишкового тракту теплокровних тварин – білих щурів та мишей встановила > 5000 мг/кг. Тобто, ЛЗ при надходженні до шлунку лабораторних тварин за показником “середньо-летальна доза при надходженні до шлунку” відноситься до мало небезпечних сполук. Встановлено, що пінний аерозоль не проявляє резорбтивно-токсичної дії і при епікутанному надходженні в організм та в дослідях на морських свинках не проявляють сенсibiliзуючих властивостей. Вивчена специфічна активність опрацьованих ЛЗ на моделі формалінового кольпіта у щурів. Встановлено, що загоєння ран та одуження відбувається швидше, ніж при застосуванні референс-препарату.

### **Висновки**

На підставі методології системного підходу вперше опрацьовано склад та технологію пінного аерозолу з антимікробною та спермицидною дією. Проведені дослідження щодо встановлення специфікаційних характеристик пінного аерозолу – антимікробна активність, ідентифікація та кількісне визначення, специфічна активність, токсикологічна характеристика.

### **Література**

1. Вдовиченко Ю.П., Романенко Т.Г., Форостяная Е.В. Коррекция местного иммунитета и микробиоценоза половых путей с использованием препарата Микожинакс. // Репродуктивное здоровье женщины. – №2(22) – 2005. – С.98-100.

2. Гнатко Е.П. Комбинированные препараты местного назначения в лечении вагинальных инфекций. // Здоровье женщины. – №3(27) – 2006. – С.193-194

3. Державна програма забезпечення населення лікарськими засобами на 2004-2010 роки, затверджена постановою КМУ № 1162 від 25.07.2003 // <http://zakon.rada.gov.ua/>.

4. Дроздова А.О. Біологічні дослідження пінного аерозолу на основі метронідазолу, хінозолу та молочну кислоту / А.О.Дроздова, П. І. Серeda П.І., С.В. Черняев, Л. Л. Давтян // Військова медицина України. - № 3 - том 12. – 2012. – С. 60 - 65

5. Дроздова А.О. Вивчення специфічної активності пінного аерозолу методом in vitro / А.О.Дроздова, В.М. Лакатош, С.В. Черняев, Л. Л. Давтян // Український медичний альманах – Т.15. - № 6. – 2012. - С. 50 - 52

6. Дроздова А.О. Разработка методики обнаружения и определения действующих веществ в составе «МХМД-золя» / А.О.Дроздова, Г. П. Петюнин, Л. Л. Давтян // Вісник фармації. – 2012. - № 4(72). – С. 31 – 33.

7. Дроздова А.О. Технологічний спосіб введення діючих речовин до основи препарату / А.О. Дроздова Ю.П. Полішук, Л. Л. Давтян, С.В. Бірюкова, О. Б. Колоколова // Військова медицина України. - № 4. - том 12. – 2012. – С. 61 - 63

8. Концепція Державної програми "Репродуктивне здоров'я нації" на період до 2015 року, затверджена постановою КМУ № 1849 від 27.12.2006 // <http://zakon.rada.gov.ua/>.

9. Кулаков В. И. Инфекции, передаваемые половым путем, - проблема настоящего и будущего// Акушерство и гинекология. – 2003. – № 6.

10. Лихачев В.К. Практическая гинекология: Руководство для врачей / Под ред. В.К. Лихачева. – М.: ООО «Мед. информ. агенство», 2007. – 664 с.

11. Пирогова В.І., Склярова В.О. Ефективність та безпечність застосування місцевої терапії для корекції дисбіозу нижніх відділів статевих шляхів у вагітних. // Репродуктивное здоровье женщины. – №4(24) – 2005. – С.105-108.

12. Сучасна діагностика, профілактика та лікування інфекцій, що передаються статевим шляхом. Методичні рекомендації (згідно з протоколом, затвердженим Наказом МОЗ України від 15.12.2003 №582). – Київ, 2004. – 26 с.

13. De los Reyes. Clinical experience with single-dose Micozhinaks in vaginal candidiasis. A review of the worldwide data base. Int. J. Gynecol. Obstet. 1999; 37: p.9-15.

14. Thongkzajai P., Pengsaa P., Lulitanond V. An epidemiological survey of female reproductive health status gynecological Complaints and sexually-transmitted diseases // Solltheast Asian J. Trop-Med. Public Health/. – 1999 – vol. 30, №2 – p.287-295.

## ИССЛЕДОВАНИЯ ПЕННОГО АЭРОЗОЛЯ

Давтян Л.Л., Дроздова А.О.

**Резюме.** *Терапевтическая эффективность лекарственного средства (ЛС) зависит, в первую очередь, от его технологии приготовления. Основа, способ введения активных фармацевтических ингредиентов (АФИ) в основу, технология приготовления с установлением критических точек, контроль качества препарата – основные факторы, влияющие на биодоступность ЛС.*

*Проведенные комплексные исследования дают возможность обосновать технологию пенного аэрозоля с установлением спецификационных характеристик.*

**Ключевые слова:** *технология, способ введения, активный фармацевтический ингредиент, фармакокинетика, антимикробная активность, качество препарата.*

## RESEARCHES OF FOAMY AEROSOL

L.Davtyan, A.Drozдова

**Summary.** *Therapeutic efficiency of medicinal means(MM) depends, first of all, from his technology preparation. Basis, method introduction of active pharmaceutical ingredients (APhI) to basis, technology of preparation with establishment of critical points, control of quality of preparation is basic factors influencing on bioavailability of MM.*

*Undertaken complex studies give an opportunity to ground technology of foamy aerosol with establishment of specification descriptions.*

**Keywords:** *technology, method of introduction, active pharmaceutical ingredient, pharmacokinetics, antimicrobial activity, quality of preparation.*