

УДК 615.451.3:687.54]:615.9

О. О. Ващенко

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

ДОСЛІДЖЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ЛАКУ ДЛЯ НІГТІВ ЛІКУВАЛЬНОГО З УНДЕЦИЛЕНОВОЮ І САЛІЦИЛОВОЮ КИСЛОТАМИ

Стаття присвячена дослідженню параметрів гострої токсичності нового лікарського засобу у формі лаку для нігтів під умовною назвою «Ундесал», що містить ундециленову і саліцилову кислоти як активні фармацевтичні інгредієнти. Встановлено, що досліджуваний лікарський засіб відноситься до практично нетоксичних (V клас токсичності).

Ключові слова: лак для нігтів лікувальний; гостра токсичність; фармацевтичні інгредієнти

ВСТУП

Створення і впровадження новітніх лікарських засобів (ЛЗ) вітчизняного виробництва є актуальним і пріоритетним напрямком сучасної фармації. До таких ЛЗ можна віднести лаки для нігтів лікувальні, які за кордоном називають «транснагтьовими системами доставки препаратів» [8-10]. На кафедрі технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького розроблено протигрибковий лак під умовною назвою «Ундесал», який містить ундециленову та саліцилову кислоти як активні фармацевтичні інгредієнти і призначений для зовнішнього лікування оніхомікозів [5].

Згідно з вимогами Державного експертного центру МОЗ України необхідною умовою комплексу доклінічних досліджень при розробці нових ЛЗ є дослідження їх токсикологічних характеристик [1]. При цьому визначення гострої токсичності є важливим етапом для одержання інформації щодо безпечності / небезпечності ЛЗ для здоров'я людини в умовах короткотривалого прийому високих доз [1, 4].

Мета даної роботи – дослідити показники гострої токсичності лікувального лаку для нігтів «Ундесал».

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Вивчення токсикологічних властивостей розробленого лаку для нігтів проводили на базі Центральної науково-дослідної лабораторії та лабораторії промислової токсикології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького.

У доклінічних дослідженнях використовували експериментальних тварин, вихованих у віварії Львівського національного медичного університету ім. Да-

нила Галицького, який обладнано відповідно до санітарно-гігієнічних норм. Усіх дослідних тварин утримували в стандартних санітарних умовах: в добре провітрюваному приміщенні з температурою повітря 19-24°C, вологістю не більше 50-55%, з природним світловим режимом «день-ніч» у стандартних клітках на збалансованому харчовому раціоні [3]. Тварини пройшли акліматизацію до лабораторних умов протягом 7 діб до початку експерименту. Дослідження проводились з дотриманням правил гуманного поводження з тваринами відповідно до правил Європейської конвенції по захисту лабораторних тварин [7].

При виборі лабораторних тварин для проведення експериментів керувались вимогами Міжнародного комітету з лабораторних тварин, Міжнародної федерації з захисту тварин та вітчизняними інструктивними документами [6].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Випробування проводили двома способами: нанесенням ЛЗ на шкіру і шляхом внутрішньошлункового введення. Експеримент проводили на білих безпородних різностатевих щурах масою 200-220 г. Досліджуваний засіб застосовували одноразово, для контролю можливого впливу допоміжних речовин застосовували лакову основу.

Спостереження за тваринами проводили протягом 14 діб. Експериментальні групи включали по 6 особин кожна.

Оскільки за певних експериментальних умов будь-яка речовина, введена у досить великій кількості, здатна викликати токсичну дію, лімітуючим показником при визначенні гострої токсичності є максимальна доза четвертого класу токсичності (малотоксичні речовини) з урахуванням шляху введення. При нашкірному нанесенні препарату DL_{50} , що відповідає IV кла-

**ВИЖИВАННЯ ЩУРІВ В ЕКСПЕРИМЕНТІ З ВИВЧЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ
ЛАКУ ДЛЯ НІГТІВ «УНДЕСАЛ»**

Група тварин	Доза, мг/кг		Тварини, які загинули/ загальна кількість тварин
	нанесення на шкіру	внутрішньошлункове введення	
Лакова основа	2810	5000	0/6
Лак «Ундесал»	2810	5000	0/6

Таблиця 2

**ДИНАМІКА МАСИ ТІЛА ЩУРІВ ПІСЛЯ НАШКІРНОГО НАНЕСЕННЯ ТА ВНУТРІШНЬОШЛУНКОВОГО
ВВЕДЕННЯ ДОСЛІДЖУВАНИХ ЗРАЗКІВ (n=6)**

Група тварин	Маса тварин, г			
	вихідні дані	3 доба	7 доба	14 доба
Динаміка маси тіла щурів після нашкірного нанесення досліджуваних зразків				
Інтактна група	209,9±2,6	210,6±2,7	211,3±2,6	212,7±2,2
X	210,8±2,5	210,9±2,4	211,2±2,6	211,9±2,6
У	209,7±2,5	208,3±2,7	209,2±2,8	210,5±2,6
Динаміка маси тіла щурів після внутрішньошлункового введення досліджуваних зразків				
Інтактна група	210,8±2,5	211,1±2,5	211,4±2,3	212,1±2,2
X	211,2±2,6	209,8±2,8	210,4±2,6	211,2±2,3
У	211,4±2,9	208,3±2,6	209,9±2,5	210,4±,4

Примітка: X – група тварин, яким наносили або вводили лакову основу; У – група тварин, яким наносили або вводили лак «Ундесал».

су токсичності, становить 350-2810 мг/кг маси тіла щура, при внутрішньошлунковому введенні – 500-5000 мг/кг маси тіла. Якщо при цьому не спостерігається загибелі, введення більшої дози, як правило, є недоцільним [1].

Досліджуючи гостру токсичність при нашкірному введенні, за 24 год до нанесення на шкіру досліджуваних засобів шерсть на боковій поверхні тіла тварин обережно зістригали. Лак використовували у дозі 2810 мг/кг маси тіла.

Шкірний покрив експериментальних тварин після одноразового нанесення препаратів характеризувався відсутністю змін протягом усього терміну спостереження, усі тварини були рухливі, мали нормальний апетит, адекватно реагували на зовнішні подразники.

Результати вивчення гострої токсичності ЛЗ при нанесенні на шкіру наведені в табл. 1.

При внутрішньошлунковому введенні досліджуваний засіб вводили у дозі 5000 мг/кг маси тіла у нативному стані. Об'єм розраховували за формулою:

$$V = R \cdot \rho,$$

де: V – об'єм лаку, що вводиться;

R = 0,005;

ρ – густина лаку.

Через 10 хв після введення ЛЗ спостерігалось зниження рухової активності тварин, звуження очних щілин. Проте вже за годину стан тварин поступово нормалізувався і вже за добу був нормальним. Починаючи з другої доби та до кінця спостереження,

фізіологічний стан щурів, яким наносили лакову основу і лікувальний лак, не відрізнявся від інтактних тварин групи контролю. За весь період спостереження загибелі тварин не відмічено (табл. 1).

Згідно з методикою вивчення гострої токсичності для оцінки токсичного впливу потенційного ЛЗ на організм проводили дослідження динаміки маси тіла тварин досліджуваних груп [2]. Зважування проводили на 3, 7 і 14 добу. Отримані результати порівнювали з динамікою маси тіла щурів інтактною групою, які не отримували досліджуваних препаратів і відповідали тваринам дослідної групи за віком.

Аналіз зміни маси тіла протягом експерименту у тварин, які отримували лак «Ундесал» і лакову основу, і у щурів інтактною групи свідчить про відсутність впливу розробленого засобу на досліджуваний показник (табл. 2).

При розтині та макроскопічному дослідженні внутрішніх органів щурів через 14 діб після введення зразків за розміром, кольором, консистенцією, а також розташуванням внутрішніх органів тварин, які отримали лакову основу та лак «Ундесал», не виходили за межі фізіологічної норми.

ВИСНОВКИ

Результати вивчення гострої токсичності лікувального лаку «Ундесал» при нанесенні на шкіру показали, що досліджуваний засіб у дозі 2810 мг/кг маси тіла протягом періоду спостереження загибелі тварин не викликав. Введення розробленого ЛЗ у шлунок у дозі 5000 мг/кг маси тіла також не викликало загибелі тварин. Це дозволяє віднести досліджува-

ний ЛЗ до практично нетоксичних (V клас токсичності) [1].

Отримані дані будуть використані при проведенні подальших доклінічних випробувань розробленого ЛЗ «Ундесал» у формі лаку для нігтів з метою впровадження даного засобу у виробництво.

**ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ
ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ**

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рекомендації / За ред. О. В. Стефанова. – К.: Авіценна, 2001. – 528 с.
2. Лабораторные методы исследования в клинике: [справ.] / В. В. Меньшиков, Л. Н. Делекторская, Р. П. Золотницкая и др. Под ред. В. В. Меньшикова. – М.: Медицина, 1987. – С. 122, 179-180.
3. Кожем'якін Ю. М., Хромов О. С., Філоненко М. А., Сайфетдінова Г. А. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / [Ю. М. Кожем'якін, О. С. Хромов, М. А. Філоненко, Г. А. Сайфетдінова]. – К.: ВД «Авіценна», 2002. – С. 152-159.
4. Наказ МОЗ України № 944 від 14.12.2009 «Про затвердження Порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.apteka.ua/article/28268>.
5. Пат. 56787 Україна, МПК А 61 К 31/04, А 61 К 17/00. Лак для нігтів для лікування і профілактики оніхомікозів / [О. О. Ващенко, К. Ф. Ващенко, Т. Г. Калинин, Т. В. Скорохода]. – № u201008727. – Заявл.: 13.07.2010. Опубл.: 25.01.2011. – Бюл. № 2.
6. Севко О. Л. Етичні аспекти біомедичних досліджень з використанням експериментальних тварин / О. Л. Севко // Третій нац. конгр. з біоетики за міжнар. участю (8-11 жовтня 2007 р., м. Київ). – К., 2007. – С. 139-140.
7. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. – Coun. of Europe, Strasbourg, 1986. – 53 p.
8. Kumar Praveen T. Transungual drug delivery: a promising route to treat nail disorders / T. Praveen Kumar, Raju Narajana P. // Intern. J. of Pharma Res. & Review. – Vol. 2 (4). – 2013. – P. 22-33.
9. Pati Nikunja Basini, Dey Biplab Kr., Das Sudip, Sahoo Subhas. Nail drug delivery system: a review // J. of Advanced Pharmacy Education & Res. – 2012. – Vol. 2 (3). – P. 101-109.
10. Vivek B. Rajendra Transungual drug delivery: an overview / [Rajendra Vivek B., Baro Anjana, Kumari Abha et al.] // J. of Applied Pharmac. Sci. – 2012. – Vol. 2 (1). – P. 203-209.

УДК 615.451.3:687.54]:615.9

О. А. Ващенко

ИССЛЕДОВАНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ ЛАКА ДЛЯ НОГТЕЙ ЛЕЧЕБНОГО С УНДЕЦИЛЕНОВОЙ И САЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТАМИ

Статья посвящена исследованию параметров острой токсичности нового лекарственного средства в форме лака для ногтей под условным названием «Ундесал», содержащего в качестве активных фармацевтических ингредиентов ундециленовую и салициловую кислоты. Установлено, что исследуемое лекарственное средство относится к практически нетоксическим (V класс токсичности) веществам.

Ключевые слова: лак для ногтей лечебный; острая токсичность; фармацевтические ингредиенты

UDC 615.451.3:687.54]:615.9

O. O. Vashchenko

INVESTIGATION OF ACUTE TOXICITY OF MEDICATED NAIL LACQUER WITH UNDECYLENIC AND SALICYLIC ACIDS

This article is devoted to investigation of acute toxicity of a new drug product in the form of nail lacquer under the conditional name «Undesal» which contains undecylenic and salicylic acids as active pharmaceutical ingredients. It was established that drug product studied is practically non-toxic (V class of toxicity).

Key words: medicated nail lacquer; acute toxicity; pharmaceutical ingredients

Адреса для листування:
79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69.
ЛНМУ ім. Данила Галицького,
кафедра технології ліків і біофармації.
Тел. (022) 76-85-98. Тел. моб. 0973768768.
E-mail: o_vashchenko@ukr.net.

Надійшла до редакції:
21.11.2013 р.