



УДК 615.454.1.01;355.72

REASONING OF QUALITATIVE COMPOSITION OF MODERN WOUND-HEALING AGENTS BASED ON DECAMETOXIN AND METHYLURACIL FOR THE NEEDS OF THE MEDICAL SERVICE OF THE ARMED FORCES OF THE UKRAINE

ОБГРУНТУВАННЯ ЯКІСНОГО СКЛАДУ СУЧАСНИХ РАНОЗАГОЮЮЧИХ ЗАСОБІВ НА ОСНОВІ ДЕКАМЕТОКСИНУ ТА МЕТИЛУРАЦИЛУ ДЛЯ ПОТРЕБ МЕДИЧНОЇ СЛУЖБИ ЗБРОЙНИХ СИЛ УКРАЇНИ

Solomennyi A.M. / Соломенний А.М.

c.pharm.s., as.prof. / к.фарм.н., доц.

ORCID: 0000-0002-9562-8321

Ukrainian Military Medical Academy, Kiev, Princes of Ostrog str. 45/1, 01015

Українська військово-медична академія, м. Київ, вул. Князів Острозьких 45/1, 01015

Анотація. Автором проведено обґрунтування концентрації метилурацилу (*in vivo*) та декаметоксину (*in vitro*) для розробки складу, технології та проведення біофармацевтичних досліджень мазі антимікробної та ранозагоювальної дії з метилурацилом, декаметоксином та ментолом. Визначено якісний склад мазі антимікробної та ранозагоювальної дії з метилурацилом та декаметоксином, а саме: встановлено, що модельний зразок з концентрацією метилурацилу 3 % виявив найбільш (у порівнянні з іншими модельними зразками) виражену протизапальну активність, оптимальною за своїми властивостями є концентрація декаметоксину – 0,1 %. Дані дослідження сприятимуть подальшій розробці сучасних ранозагоювальних лікарських засобів.

Ключові слова: метилурацил, декаметоксин, ранозагоювальний лікарський засіб, рана.

Вступ. Однією з найбільших проблем, що постає перед військовими лікарями в мирний час, а також є особливо актуальною при веденні бойових дій в умовах російсько-української війни та, ймовірно, буде потребувати вирішення на етапі наступного лікування і реабілітації поранених військовослужбовців, є оптимізація схем місцевого лікування ран та профілактики ранової інфекції, яке повинно здійснюватися у суворій відповідності з фазами ранового процесу [1-3, 7, 10].

Медичне постачання є невід'ємною складовою частиною медичного забезпечення, призначеною для своєчасного і безперебійного постачання військ медичною технікою і майном з метою всебічного виконання комплексу лікувально-профілактичних, санітарно-гігієнічних та протиепідемічних заходів. Реалізація зазначених заходів є передусім обов'язком кожної держави – фундаментальний принцип, що лежить в основі матеріально-технічного забезпечення військових операцій Північно-атлантичного альянсу – це принцип колективної відповідальності країн-учасниць і структур, створених НАТО з метою розвитку співпраці у цій сфері [12]. Разом з цим досить важливим для медичної служби є створення «запасів» – накопичення достатньої кількості лікарських засобів та інвентарного майна, яке необхідне для задоволення потреб медичної служби Збройних сил України, що зберігаються у військових частинах, на медичних складах, в центрах формування та зберігання медичного майна і техніки непорушного запасу, з метою їх подальшого використання за призначенням. Основною метою створення запасу матеріальних запасів є



забезпечення стратегічного, оперативного та військового резерву на випадок застосування військ (сил), попередження ймовірності порушення встановлених графіків постачання, сезонні захворювання особового складу військовослужбовців, а також потреба негайного задоволення вимог медичної служби Збройних сил України у повному обсязі тощо [13].

Досить важливим на сьогоднішній день є питання наявності та накопичення для потреб медичної служби Збройних сил України ефективних ранозагоювальних лікарських засобів. Ранозагоювальні препарати, що знаходяться на оснащенні підрозділів військово-медичної служби мають ряд недоліків, серед яких основними є недостатня регенеративна активність, високий ризик мікробної контамінації рани та необхідність частішої заміни на рановій поверхні [11].

Саме тому надзвичайно перспективними стають дослідження, спрямовані на створення сучасних ранозагоювальних лікарських засобів, а саме: розробку технологічних схем отримання сучасних м'яких лікарських засобів комплексної дії вітчизняного виробництва для лікування ранового процесу, що не вимагають частішої зміни у процесі медикаментозного забезпечення військовослужбовців.

Матеріали та методи дослідження. На даному етапі метою нашого дослідження було обґрунтування концентрації метилурацилу (*in vivo*) та декаметоксину (*in vitro*) для розробки складу, технології та проведення біофармацевтичних досліджень мазі антимікробної та ранозагоювальної дії з метилурацилом, декаметоксином та ментолом.

Дослідження проводилася за наступними етапами:

- дослідження антиексудативної (протизапальної) активності з метою встановлення оптимальної концентрації метилурацилу;
- дослідження антиальтеративної активності модельних зразків на моделі стандартних шкірних ран у щурів;
- обґрунтування концентрації декаметоксину (*in vitro*).

Дослідження антиексудативної (протизапальної) активності проводили на моделі термічного запалення лап білих безпородних мишей масою тіла 17–22 г.

Протизапальну активність розраховували за формулою (1).

$$A = 100\% - \frac{(M_{00} - M_{30})100}{M_{0k} - M_{3k}}, \quad (1)$$

де: A – протизапальна активність, %;

M_{00} – маса набряклої лапи у досліді, мг;

M_{30} – маса здорової лапи у досліді, мг;

M_{0k} – маса набряклої лапи у контролі, мг;

M_{3k} – маса здорової лапи у контролі, мг.

Біологічні дослідження проводились на базі віварію Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика під керівництвом доцента Наумової М. І. згідно методичних рекомендацій [6] методом *in vivo* (модель стандартних шкірних ран) на білих щурах масою 200–240 г. Дана модель є найбільш поширеною для вивчення антиальтеративної активності та



дає змогу простежити лікувальну дію препарату при альтеративному запаленні та його вплив на загоєння ран.

Під гексеналовим наркозом формували стандартні рани шкіри діаметром 10 мм та глибиною скарифікованої рани від 1,5 до 5 мм. На попередньо депільовану поверхню наносили стандартного діаметру та глибини шкірну рану шляхом повертання тісно притиснутого до шкіри скарифікатора згідно методичних рекомендацій [6].

Для оцінки антиальтеративної активності використано показник площі (S) рани (мм^2), який вимірювали планіметрично. За цим показником розраховували відсоток активності досліджуваних ЛЗ відносно нелікованих тварин [7].

Визначення площі рани з наступним обчисленням швидкості загоєння рани проводили за методикою А. В. Стефанова [5].

Швидкість загоєння ран розраховували за формулою (2):

$$V = \frac{S_y - S_t}{S_y} 100\% , \quad (2)$$

де: V – швидкість загоєння рани (%);

S_y – початкова площа рани (мм);

S_t – площа рани в день вимірювання (мм).

Статистична обробка отриманих даних здійснювалася за методикою Державної фармакопеї України [4, 7].

Результати дослідження та їх обговорення.

Після отримання ран різної етіології, у тому числі вогнепальних, спрямованість боротьби з рановою інфекцією ускладнюється тим, що часто рани інфіковані патогенними антибіотико-резистентними штамми стафілококів, умовно патогенною мікрофлорою, а також мікробними асоціаціями. У виникненні гнійних ускладнень зростає роль антибіотикорезистентної внутрішньогоспітальної інфекції.

Процес формування резистентності мікроорганізмів у рівній мірі поширюється не тільки на групу антибіотиків, але і на традиційні антисептики, що істотно ускладнює лікування ран і вимагає створення препаратів із широким спектром антибактеріальної дії, а також з протизапальним та знеболюючим ефектами [11].

Рани характеризуються наявністю серозно-геморагічного ексудату, пошкодженням сполучно-епітеліальної тканини, колікваційним некрозом, дегенеративно-запальний типом ранових відбитків, перифокальним запаленням країв рани, а також наявністю незначної адаптації стінок і країв рани.

Дослідженню піддавали модельні зразки з вмістом метилурацилу від 1 до 3 % при постійній концентрації декаметоксину 0,1 %. Кількість ментолу в усіх зразках складала 0,5 %, що відповідає концентрації ментолу в готових ЛЗ для зовнішнього застосування (Диклофен-гель, мазь Бороментол, Вікс актив бальзам, мазь Хелпекс ефект тощо).

Обґрунтування вибору концентрації метилурацилу проводили на підставі досліджень специфічної активності – антиальтеративної та антиексудативної [6, 8, 9].



Дослідження антиексудативної (протизапальної) активності з метою встановлення оптимальної концентрації метилурацилу проводили на моделі термічного запалення лап білих безпородних мишей масою тіла 17–22 г.

Протизапальну активність розраховували за формулою (1).

В дослідах всі тварини були розділені на 5 груп по 5 мишей у кожній.

1 група – контрольна;

2 група – миші, яким наносили препарат мазь метилурацилова 10 %;

3 група – миші, яким наносили зразки з вмістом метилурацилу 5 %;

4 група – миші, яким наносили зразки з вмістом метилурацилу 3 %;

5 група – миші, яким наносили зразки з вмістом метилурацилу 1 %.

Результати порівняльних досліджень протизапальної активності модельних композицій та препаратів порівняння представлені в табл. 1.

Таблиця 1 – Протизапальна активність модельних зразків гелю на моделі термічного запалення лапи у мишей ($n = 5$, $P 95$ %)

| Група тварин | Середня різниця в масі набряклої та здорової лапи мишей, мг | Протизапальна активність, % |
|---|---|-----------------------------|
| 1. Контрольна патологія | 621,4 ± 11,3 | – |
| 2. Мазь метилурацилова 10 % – препарат порівняння | 461,7 ± 13,2 | 23,71 |
| 3. Зразок із метилурацилом 5 % | 469,2 ± 11,3 | 32,84 |
| 4. Зразок із метилурацилом 3 % | 441,4 ± 9,73 | 36,87 |
| 5. Зразок із метилурацилом 1 % | 481,6 ± 13,4 | 30,32 |

Авторська розробка

Аналіз даних таблиці 1, показав, що всі модельні зразки мають протизапальну активність, оскільки середня різниця маси набряклої та здорової лапи мишей в досліджуваних групах вірогідно відрізнялась від цієї різниці у групі контрольної патології. Необхідно відмітити, що модельний зразок з концентрацією метилурацилу 3 % виявив найбільш виражену протизапальну активність – 36,87 %. Тому нами обрано зразок з метилурацилом 3 %.

Мазь метилурацилова 10 % – препарат порівняння, виявив протизапальну активність 23,71 %, що значно менше від протизапальної активності зразка з метилурацилом 3 %. Це пов'язано з наявністю не тільки декаметоксину у складі зразка мазі, але і природою основи. Препарат порівняння представлено гідрофобною основою, а розроблений зразок – емульсійною. Отже, проведені дослідження показали доцільність обраної концентрації метилурацилу 3 %.

Дослідження антиальтеративної активності модельних зразків на моделі стандартних шкірних ран у щурів. Дослідження проведені на білих щурах масою 200–240 г. Під гексеналовим наркозом формували стандартні рани шкіри діаметром 10 мм та глибиною скарифікованої рани від 1,5 до 5 мм. На попередньо депільовану поверхню наносили стандартного діаметру та глибини шкірну рану шляхом повороту тісно прижатого до шкіри скарифікатора згідно методичних рекомендацій акад. О. В. Стефанова [6]. Препарат порівняння –



мазь метилурацилова (виробництво Україна) з вмістом метилурацилу 10 %.

Для оцінки антиальтеративної активності застосовано показник площі (S) рани (мм²), яку вимірювали планіметрично. За цим показником розраховували відсоток активності модельних зразків відносно нелікованих тварин. Антиальтеративну активність модельних зразків визначали за формулою (2).

Щури були поділені на групи:

- 1 група – контрольна;
- 2 група – щурі, яким наносили препарат мазь метилурацилова 10 %;
- 3 група – щурі, яким наносили зразки з вмістом метилурацилу 5 %;
- 4 група – щурі, яким наносили зразки з вмістом метилурацилу 3 %;
- 5 група – щурі, яким наносили зразки з вмістом метилурацилу 1 %.

Результати дослідження наведені в табл. 2.

Показник швидкості загоєння рани є відносним і дає можливість характеризувати динаміку перебігу ранового процесу незалежно від різниці величини площ ран. Розрахунки проводили згідно формули, яка наведена в матеріалах та методах.

Результати досліджень динаміки скорочення площі поверхні рани представлені в табл. 2.

Таблиця 2 – Планіметричні показники мазі та препарату порівняння на моделі асептичних шкірних виразок у щурів ($n = 5$, $P 95\%$)

| Дні лікування | Показник | Група тварин | | | | |
|---------------|----------|--------------|--------|--------|--------|--------|
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 1-й | S | 1,014 | 1,018 | 1,024 | 1,023 | 1,019 |
| 3-й | S | 0,968 | 0,965 | 0,972 | 0,972 | 0,971 |
| | V | 4,910 | 4,921 | 5,084 | 4,911 | 4,514 |
| 5-й | S | 0,910 | 0,883 | 0,539 | 0,522 | 0,598 |
| | V | 10,612 | 13,352 | 47,163 | 49,218 | 41,845 |
| 7-й | S | 0,753 | 0,547 | 0,269 | 0,171 | 0,311 |
| | V | 26,732 | 46,364 | 74,168 | 73,724 | 70,138 |
| 9-й | S | 0,664 | 0,347 | 0,034 | 0,017 | 0,112 |
| | V | 35,563 | 66,602 | 97,64 | 100 | 89,95 |
| 11-й | S | 0,518 | 0,113 | 0,010 | – | 0,01 |
| | V | 49,318 | 88,616 | 100 | – | 100 |
| 13-й | S | 0,421 | 0,091 | – | – | – |
| | V | 59,142 | 91,553 | – | – | – |
| 15-й | S | 0,292 | 0,028 | – | – | – |
| | V | 70,928 | 98,451 | – | – | – |
| 17-й | S | 0,201 | 0,011 | – | – | – |
| | V | 79,567 | 100 | – | – | – |

Авторська розробка

Примітки: S – площа асептичних виразок, см²;

V – швидкість загоєння ран – відсоток активності досліджуваних ЛЗ відносно нелікованих тварин, %.



Аналіз даних таблиці показав, що починаючи з 5-го дня експерименту площа ран у щурів усіх груп почала скорочуватись. Якщо повне загоєння рани у групі порівняння (2 група) спостерігається на 17-й день лікування, то у групах 3 – 5 відбувається на 11-й, 9-й та 11-й день лікування відповідно.

Експериментальними дослідженнями доведено, що швидкість загоєння ран під впливом модельного зразка – мазь з метилурацилом 3 % значно перевищує швидкість загоєння ран у тварин, яких лікували препаратом порівняння – мазь метилурацилова 10 %. Встановлено, що всі опрацьовані композиції виявили більшу антиальтеративну активність у порівнянні з препаратом порівняння.

Отже, методом *in vivo* обґрунтовано оптимальну концентрацію метилурацилу (3 %) у складі мазі.

Наступним етапом наших досліджень стало вивчення антимікробної активності модельних зразків із подальшим встановленням концентрації декаметоксину.

Обґрунтування концентрації декаметоксину (*in vitro*). Декаметоксин до складу модельних зразків уведено у концентрації від 0,025 до 0,2 % з кроком збільшення концентрації удвічі. При вивченні кінетики вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) з основи, в залежності від способу введення АФІ до основи, нами обґрунтовано, що оптимальним є спосіб введення у формі розчину в поліетиленгліколь-400 (ПЕГ-400). Враховуючи те, що декаметоксин добре розчиняється у воді, нами вивчено антимікробну активність зразків при концентрації декаметоксину від 0,025 до 0,2 % при способі введення його до основи у формі розчину в ПЕГ-400 (спосіб 4) і воді (спосіб 5). При цьому кількість метилурацилу в усіх зразках складала 3 % (у формі суспензії з частиною основи), а ментолу – у формі розчину в ПЕГ-400.

Результати досліджень наведені на рис. 1 та 2.

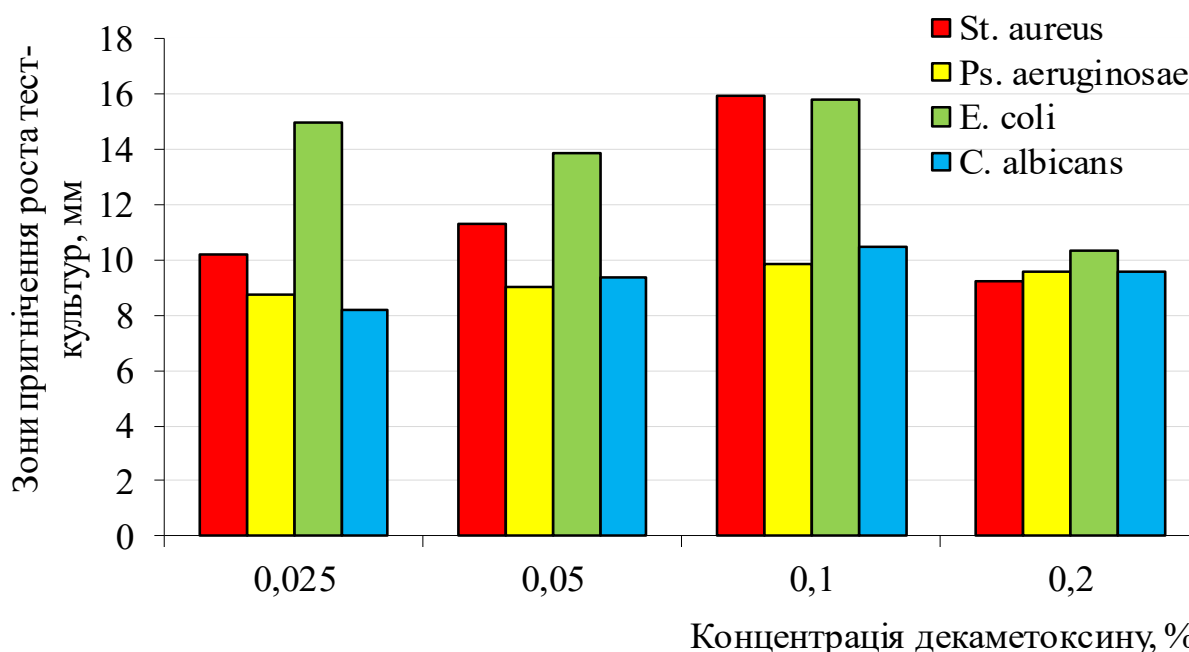


Рисунок 1 – Діаграма залежності антимікробної активності декаметоксину від 4 способу введення та концентрації

Авторська розробка

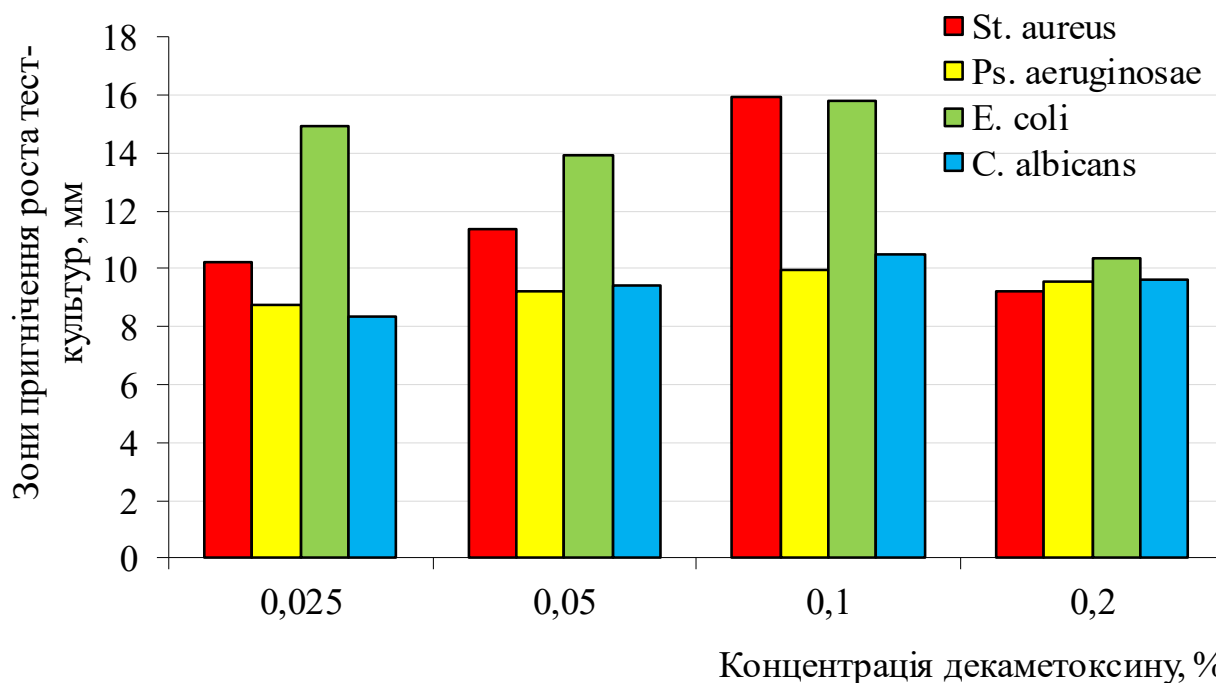


Рисунок 2 – Діаграма залежності антимікробної активності декаметоксину від 5 способу введення та концентрації

Авторська розробка

Дослідженнями встановлено, що оптимальною є концентрація декаметоксину 0,1 % (рис. 1 і 2). При цьому результати дослідження показали, що не спостерігається суттєвої різниці між показниками при способі введення 4 і 5. Тому вибір способу введення декаметоксину до основи мазі буде залежати від технологічного процесу.

Висновки.

1. В ході нашого дослідження було обґрунтовано концентрацію метилурацилу (*in vivo*) та декаметоксину (*in vitro*) для розробки складу, технології та проведення біофармацевтичних досліджень мазі антимікробної та ранозагоювальної дії з метилурацилом, декаметоксином та ментолом.

2. Встановлено, модельний зразок з концентрацією метилурацилу 3 % виявив найбільш (у порівнянні з іншими модельними зразками) виражену протизапальну активність – 36,87 %. Тому нами обрано зразок з метилурацилом 3 %.

3. Встановлено, що оптимальною є концентрація декаметоксину 0,1 %. Вибір способу введення декаметоксину до основи мазі буде залежати від технологічного процесу.

Література:

1. Rationale for Choosing the Basis for Early Coverage / O. Shmatenko, A. Kazmirchuk, A. Solomennyu, P. Syrota et al. *Archives of Pharmacy Practice*. 2021. Vol. 12, Iss. 1. P. 103–108. DOI: <https://doi.org/10.51847/g1CIUwBeV3>.

2. Technological and Biopharmaceutical Aspects of Developing the Basics of Soft Medicinal Local Action / V. Tarasenko, A. Pidlisnyu, A. Koval, A. Solomennyu



et al. *Archives of Pharmacy Practice*. 2020. Vol. 11, Iss. 1. P. 92–99.

3. The Study of Structural-Mechanical and Physicochemical Properties of the Drug Antimicrobial and Anesthetic Action / V. Tarasenko, A. Solomennyu, A. Pidlisnyy, A. Koval et al. *Journal of Global Pharma Technology*. 2020. Vol. 12, Iss. 6. P. 32–36.

4. Державна фармакопея України. Друге вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. С. 775–776.

5. Доклинические исследования лекарственных средств: метод. рекомендации / под ред. А. В. Стефанова. Киев : Авицена, 2002. 568 с.

6. Доклинические исследования лекарственных средств : методические рекомендации / под ред. А. В. Стефанова. Киев : Авицена, 2002. 568 с.

7. Минцер О.П., Угаров Б.Н., Власов В.В. Методы обработки медицинской информации : учебное пособие. Київ : Вища школа, 2001. 271 с.

8. Соломенний А. М. Визначення якісного складу сучасних ранозагоювальних лікарських засобів для потреб медичної служби Збройних сил України у мирний час та на особливий період. *Український журнал військової медицини*. 2021. Т. 2, № 3. С. 93–102. DOI: [https://doi.org/10.46847/ujmm.2021.3\(2\)-093](https://doi.org/10.46847/ujmm.2021.3(2)-093).

9. Соломенний А. М. Визначення якісного складу сучасних ранозагоювальних лікарських засобів для потреб медичної служби Збройних сил України у мирний час та на особливий період. *Український журнал військової медицини*. 2021. Т. 2, № 3. С. 93–102.

10. Тарасенко В. О., Кучмістова О. Ф., Соломенний А. М., Підлісний О. В. Структуризація особливостей та наслідків бойової травми у військовослужбовців. *Військова медицина України*. 2019. Т.19, № 4. С. 111–117.

11. Технологічні аспекти створення м'яких лікарських засобів для лікування гнійних ран (огляд літератури) / О. П. Шматенко, О. В. Підлісний, Т. В. Приходько, А. М. Соломенний та ін. *Український журнал військової медицини*. 2020. Т. 1, № 1. С. 50–63. DOI: 10.46847/ujmm.2020.1(1)-050.7.

12. Шматенко О. П., Соломенний А. М., Дроздов Д. В. Концептуальні системи медичного постачання в НАТО. *Фармація XXI століття : тенденції та перспективи* : VIII Нац. з'їзду фармацевтів України, м. Харків, 13–16 верес. 2016 р., у 2 т. Харків, 2016. Т. 2. С. 303.

13. Шматенко О. П., Соломенний А. М., Підлісний О. В., Сніжинський С. П. Впровадження системи управління якості в медичному постачанні Збройних Сил України (повідомлення перше). *Військова медицина України*. 2019. Т. 19, № 1. С. 99–102.

Abstract. The author has substantiated the concentration of methyluracil (in vivo) and decamethoxine (in vitro) for the development of the composition, technology, and biopharmaceutical research of an antimicrobial and wound-healing ointment with methyluracil, decamethoxine, and menthol. The qualitative composition of the ointment with antimicrobial and wound-healing action with methyluracil and decamethoxine was determined, namely: it was established that the model sample with a methyluracil concentration of 3% showed the most pronounced anti-inflammatory activity (compared to other model samples), the optimal



decamethoxin concentration is 0, 1%. These researches will contribute to the further development of modern wound-healing medicines.

Key words: *methyluracil, decamethoxine, wound healing medicine, wound.*

Стаття відправлена: 22.02.2023 р.

© Соломенний А.М.