

**ВИВЧЕННЯ ТОКСИКОЛОГІЧНИХ ХАРАКТЕРИСТИК РОЗРОБЛЕНИХ М'ЯКИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ****А.М. Соломенний***Українська військово-медична академія, м. Київ, Україна*

**Вступ.** Сучасний підхід до терапії ран передбачає загоєння ранової поверхні, використання пов'язок, які були призначені для закриття ран із метою запобігання забруднення. На сьогодні фармацевтичний ринок пропонує безліч продукції у формі пов'язок у залежності від типу та фази рани. При розробці нового лікарського засобу необхідним етапом є проведення доклінічних досліджень щодо встановлення ступеня його небезпеки при різних шляхах надходження до організму. У зв'язку з цим виникає необхідність проведення вивчення токсикологічних характеристик розроблених лікарських засобів, а саме: МДМ-мазі, ранової пов'язки та криогелю. Саме це і обумовило актуальність проведення нашого дослідження.

**Мета** – вивчити токсикологічні характеристики розроблених лікарських засобів (МДМ-мазь, ранова пов'язка та криогель).

**Матеріали та методи.** В рамках фармакологічного методу дослідження використовувались теплокровні тварини – білі щури, білі миші, морські свинки, кролі породи Шиншила згідно відповідних методик.

**Результати.** У статті представлені результати вивчення гострої токсичності для одержання токсикологічної характеристики розроблених лікарських засобів, а також для з'ясування ступеня їх нешкідливості. Враховуючи те, що МДМ-мазь, ранова пов'язка та криогель є засобами для зовнішнього застосування, було вивчено їх можливий токсичний вплив при різних шляхах надходження до організму згідно вимог ДЕСТ 12.1.007-76. Упродовж усього періоду спостереження (14 діб) у тварин після отримання МДМ-мазі, ранової пов'язки та криогелю не було відмічено будь-яких клінічних симптомів інтоксикації. Зовнішній вигляд, поведінка тварин, споживання ними їжі та води не відрізнялись від таких у тварин контрольної групи. Автором встановлено, що нанесення МДМ-мазі, ранової пов'язки та криогелю при одноразовому контакті зі шкірою тварин не викликає місцево-подразнюючої дії (4 клас небезпеки згідно ДЕСТ 12.1.007-76). Проведені дослідження з виявлення сенсibiliзуючої дії опрацьованих лікарських засобів із тестуванням на 10-у та 20-у добу показали, що в усіх тварин реакція шкіри була негативною: шкіра тварин була чистою, звичайного кольору, без подразнення, виразок та набряку.

**Висновки.** Результати проведених нами токсикологічних досліджень та дані літератури дають змогу констатувати, що розроблені м'які лікарські засоби не містять токсичних речовин, недозволенних до використання у фармацевтичній промисловості та відповідають гігієнічним вимогам згідно ДЕСТ 12.1.007-76. Одержані результати дають змогу зробити висновок, що МДМ-мазь, ранова пов'язка та криогель не проявляють резорбтивно-токсичної дії при надходженні в організм.

**Ключові слова:** токсикологічне дослідження; МДМ-мазь, ранова пов'язка та криогель.

**Вступ.** Незважаючи на прогрес медичної і фармацевтичної науки, лікування ран залишається однією з найважливіших проблем сучасної медицини [7, 10]. В хірургії особливе значення набуває лікування інфекційних ран [11]. Успіх лікування ран будь-якої етіології залежить від багатьох чинників, у тому числі особливостями виникнення, формування і характером перебігу ранового процесу [14, 17].

Сучасний підхід до терапії ран передбачає загоєння ранової поверхні та використання пов'язок, які були призначені для закриття ран із метою запобігання забруднення [1, 6, 8, 9]. На сьогодні фармацевтичний ринок пропонує безліч продукції у формі пов'язок у залежності від типу та фази рани. Однак, незважаючи на великий асортимент перев'язувальних засобів, є потреба у

створенні нових ранових пов'язок для лікування гнійно-некротичних і вогнепальних ран із пролонгованим ефектом регенерації [2, 4, 5].

При розробці нового ЛЗ необхідним етапом є проведення доклінічних досліджень щодо встановлення ступеня його небезпеки при різних шляхах надходження до організму. У зв'язку з цим виникає необхідність проведення вивчення токсикологічних характеристик розроблених ЛЗ, а саме: МДМ-мазі, ранової пов'язки та криогелю.

Токсикологічні характеристики мазі з метилурацилом, декаметоксином та ментолом (МДМ-мазь), ранової пов'язки з лідокаїну гідрохлоридом, цефтриаксоном та метронідазолом, а також криогелю з лідокаїну гідрохлоридом та декаметоксином в Україні не проводили. У працях ряду авторів дослідження

токсикологічних параметрів ЛЗ є проміжними результатами (доклінічні дослідження), що покладені в основу розробки м'яких лікарських засобів [3, 8, 11, 12, 15, 17].

Вивчення токсикології лікарського засобу (ЛЗ) відіграє значну роль у фармації. Токсикологічне дослідження дає можливість оцінити несприятливу дію препарату з наступною оцінкою можливості використання його людиною, а також із урахуванням відповідних патологічних станів, в тому числі і захворювань шкірних покривів [13].

Саме тому важливим є вивчення токсикологічних властивостей нових препаратів, як невід'ємної складової доклінічного вивчення ЛЗ, з метою встановлення безпечності та ефективності запропонованої розробки.

**Мета роботи.** Вивчити токсикологічні характеристики розроблених лікарських засобів (МДМ-мазь, ранова пов'язка та кріогель).

**Матеріали та методи дослідження.** В рамках фармакологічного методу дослідження використовувались теплокровні тварини – білі щури, білі миші, морські свинки, кролі породи Шиншила згідно відповідних методик.

**Результати та їх обговорення.** Гостра токсичність вивчалась для одержання токсикологічної характеристики розроблених ЛЗ, а також для з'ясування ступеня їх нешкідливості. Враховуючи те, що МДМ-мазь, ранова пов'язка та кріогель є засобами для зовнішнього застосування, було вивчено їх можливий токсичний вплив при різних шляхах надходження до організму згідно вимог ДЕСТ 12.1.007-76. З огляду на те, що до складу розроблених лікарських препаратів

входять активні фармацевтичні інгредієнти, які використовуються в медицині та дози кожного із компонентів не є високими, дослідження канцерогенної активності препаратів не проводилось.

Токсикологічну характеристику м'яких лікарських засобів (МЛЗ) (МДМ-мазь, ранова пов'язка та кріогель) вивчено в «гострому» дослідженні на теплокровних тваринах – білих щурах, білих мишах, морських свинках, кролях породи Шиншила згідно відповідних методик [12].

Експериментальні дослідження щодо проведення токсикологічних досліджень – визначення ступеня небезпеки розроблених ЛЗ при різних шляхах введення в організм (перорально, епікутанно, вплив на шкіряні покриви та слизові оболонки очей) проведені у відповідності до вимог нормативних документів та рекомендацій [3, 12].

Токсичність ЛЗ вивчали при пероральному та дермальному шляхах надходження до організму. Подразнюючі властивості розроблених препаратів вивчали при нанесенні на шкіряні покриви та слизові оболонки очей. Було вивчено сенсibilізуючу дію.

Визначення ступеня небезпеки опрацьованих ЛЗ при надходженні до організму пероральним шляхом проводили на лабораторних тваринах – білих щурах (самцях та самицях) та мишах.

Упродовж усього періоду спостереження (14 діб) у тварин після отримання МДМ-мазі, ранової пов'язки та кріогелю не було відмічено будь-яких клінічних симптомів інтоксикації. Зовнішній вигляд, поведінка тварин, споживання ними їжі та води не відрізнялись від таких у тварин контрольної групи (табл. 1).

Таблиця 1

**Показники токсичної дії МДМ-мазь, ранова пов'язка та кріогель при одноразовому надходженні до шлунку піддослідних тварин**

Вид тварин	Доза, мг/кг	МДМ-мазь			Ранова пов'язка			Кріогель		
		кількість тварин у групі		летальність, %	кількість тварин у групі		летальність, %	кількість тварин у групі		летальність, %
		введення			введення			введення		
		до	після	до	після	до	після			
Щури / самці	1000,0	6	6	0	6	6	0	6	6	0
	3000,0	6	6	0	6	6	0	6	6	0
	5000,0	6	6	0	6	6	0	6	6	0
Щури / самці	1000,0	6	6	0	6	6	0	6	6	0
	3000,0	6	6	0	6	6	0	6	6	0
	5000,0	6	6	0	6	6	0	6	6	0
Щури / самці	1000,0	10	10	0	10	10	0	10	10	0
	3000,0	10	10	0	10	10	0	10	10	0
	5000,0	10	10	0	10	10	0	10	10	0
Щури / самці	1000,0	10	10	0	10	10	0	10	10	0
	3000,0	10	10	0	10	10	0	10	10	0
	5000,0	10	10	0	10	10	0	10	10	0

При проведенні досліджень встановлено, що середньосмертельна доза (ЛД<sub>50</sub>) досліджуваних ЛЗ (МДМ-мазь, ранова пов'язка та кріогель) при одноразовому надходженні до шлунково-кишкового тракту теплокровних тварин – білих щурів та мишей – становила > 5000 мг/кг. Тобто, розроблені ЛЗ при надходженні до шлунку лабораторних тварин за показником «середньосмертельна доза при надходженні до шлунку» відносяться до малонебезпечних сполук.

Одноразове нанесення на шкіряні покрови білих щурів та кролів ЛЗ (МДМ-мазь, ранова пов'язка та кріогель) у дозі 2500,0 мг/кг (експозиція 4 год) у нативному стані не призводило до візуальних змін у поведінці тварин, споживанні ними їжі та води, ознак подразнення шкіряних покривів не було відмічено. Загиблих тварин не зареєстровано. Отже, ЛД<sub>50</sub> МДМ-мазь, ранова пов'язка та

кріогель при нанесенні на шкіру встановлено на рівні > 2500,0 мг/кг.

Вплив ЛЗ МДМ-мазь, ранової пов'язки та кріогелю при багаторазовому нанесенні на шкіру білих щурів оцінювали за поведінкою тварин, зміною маси тіла, картиною периферійної крові.

Тривале, протягом 14 діб, нанесення МДМ-мазі, ранової пов'язки та кріогелю на шкіряні покрови білих щурів у дозі 1/10 ЛД<sub>50</sub> (250 мг/кг) не викликало будь-яких проявів інтоксикації у піддослідних тварин і не призводило до летальності. Симптоми подразнення шкіряних покривів були відсутні. Шкіра тварин мала звичайний вигляд, не спостерігалось гіперемії, подразнень, набряку, виразок тощо. Дослідні тварини за зовнішнім виглядом, поведінкою та реакцією орієнтації у просторі не відрізнялись від контрольних (табл. 2).

Таблиця 2

**Стан нервової системи білих щурів після 14-ти добового нанесення ЛЗ (МДМ-мазь, ранова пов'язка та кріогель) на шкіру піддослідних тварин (n = 5; P 95 %)**

Тварини	Реакція орієнтації (кількість квадратів)			Нирковий рефлекс (зазирання у хв)		
	МДМ-мазь	ранова пов'язка	кріогель	МДМ-мазь	ранова пов'язка	кріогель
Контроль	7,22 ± 1,40	7,19 ± 1,35	7,19 ± 1,35	1,32 ± 0,21	1,34 ± 0,23	1,38 ± 0,17
Дослід	6,80 ± 2,10	6,72 ± 2,15	6,72 ± 2,15	1,39 ± 0,23	1,49 ± 0,25	1,41 ± 0,21

При вивченні морфологічного стану периферійної крові встановлено: підвищення кількості лейкоцитів на 9,5 %, (МДМ-мазь), 11,7 % (ранова пов'язка) та 12,2 % (кріогель); еозинофілів – 11,6 % (МДМ-мазь), 15,1 % (ранова пов'язка), 8,5 % (кріогель); зниження кількості моноцитів на 17 %, (МДМ-мазь),

12,1 % (ранова пов'язка), 15,4 % (кріогель). Виявлено тенденцію до зниження рівня гемоглобіну – на 7,2 % (МДМ-мазь), 10,0 % (ранова пов'язка), 12,2 % (кріогель). Виявлені зміни невірогідні, що свідчать про несуттєвий вплив на систему крові. Результати досліджень наведені в табл. 3.

Таблиця 3

**Показники морфологічного стану крові після 14-ти добового нанесення ЛЗ (МДМ-мазь, ранова пов'язка та кріогель) на шкіру білих щурів (n = 5; P 95 %)**

Назва показників	МДМ-мазь		ранова пов'язка		кріогель	
	контроль	дослід	контроль	дослід	контроль	дослід
Гемоглобін, ммоль/л	12,51 ± 0,37	11,62 ± 0,32	12,63 ± 0,37	11,32 ± 0,32	12,84 ± 0,71	11,27 ± 0,35
Еритроцити, 10 <sup>12</sup> /л	9,72 ± 0,31	9,81 ± 0,17	9,61 ± 0,53	9,73 ± 0,11	9,67 ± 0,31	9,68 ± 0,13
Лейкоцити 10 <sup>9</sup> /л	28,31 ± 2,21	31,21 ± 2,83	28,82 ± 2,11	30,91 ± 2,76	28,66 ± 2,32	29,95 ± 2,71
Сегментоядерні нейтрофіли	18,62 ± 1,26	18,32 ± 1,21	18,34 ± 1,36	17,92 ± 1,55	18,43 ± 1,28	17,95 ± 1,32
Лімфоцити	71,24 ± 2,85	71,83 ± 2,94	72,12 ± 2,58	71,26 ± 3,24	72,55 ± 2,52	71,13 ± 2,77
Моноцити	7,63 ± 1,42	6,34 ± 1,12	7,66 ± 1,52	6,74 ± 0,53	7,93 ± 1,55	6,71 ± 0,49
Еозинофіли	3,01 ± 0,46	3,52 ± 0,38	3,32 ± 0,13	3,82 ± 0,24	3,52 ± 0,11	3,82 ± 0,21

Динаміка зміни маси тіла при 14-ти добовому нанесенні ЛЗ на шкіру білих щурів показала незначний приріст маси тіла тварин у всіх групах. Результати експериментальних досліджень наведені в табл. 4.

Таблиця 4

**Динаміка зміни маси тіла при 14-ти добовому нанесенні ЛЗ на шкіру білих щурів (n = 5; P 95 %)**

Доза, мг/кг	Початкова маса тіла тварин (середні показники), г	Період досліджень		Відсоток по відношенню до початкової маси, %
		7 доба	14 доба	
МДМ-мазь				
Контроль	240,74 ± 4,82	266,81 ± 2,27	282,34 ± 5,24	117,28
Дослід	240,93 ± 4,14	253,53 ± 4,93	263,51 ± 6,83	109,37
ранова пов'язка				
Контроль	240,57 ± 3,42	268,22 ± 3,75	279,92 ± 6,42	116,36
Дослід	242,15 ± 3,33	254,25 ± 5,74	263,11 ± 6,75	108,65
кріогель				
Контроль	241,24 ± 3,84	268,23 ± 2,72	279,29 ± 6,41	108,69
Дослід	242,32 ± 4,11	250,15 ± 5,63	263,40 ± 6,63	115,77

Аналіз отриманих даних експерименту (під кінець експерименту) щодо абсолютної маси внутрішніх органів тварин та відносного коефіцієнту маси внутрішніх органів свідчить, що опрацьовані ЛЗ не викликають вірогідних змін даних показників.

Дослідження подразнюючих властивостей опрацьованих ЛЗ при одноразовому нанесенні на шкіру проводились на двох видах тварин: білих

щурах (вагою 200-220 г) та кролях (вагою 2,0-2,5 кг). В результаті експерименту встановлено, що одноразове нанесення на шкіру білих щурів та кролів розроблених ЛЗ у нативному вигляді не викликало проявів будь-яких симптомів подразнення, разом з тим не було виявлено подразнюючої дії запропонованих ЛЗ і при багаторазовому нанесенні (табл. 5 та 6).

Таблиця 5

**Абсолютна маса внутрішніх органів білих щурів після 14-ти добового нанесення ЛЗ (МДМ-мазь, ранова пов'язка та кріогель) на шкіру тварин (n = 5; P 95 %)**

Назва органу	Абсолютна маса (середні показники), г/кг					
	МДМ-мазь		ранова пов'язка		кріогель	
	контроль	дослід	контроль	дослід	контроль	дослід
Печінка	11,56 ± 0,40	10,62 ± 0,63	11,52 ± 0,42	9,61 ± 0,68	11,48 ± 1,53	9,63 ± 0,06
Легені	1,51 ± 0,03	1,43 ± 0,05	1,53 ± 0,08	1,48 ± 0,04	1,51 ± 0,02	1,45 ± 0,05
Селезінка	1,29 ± 0,12	0,94 ± 0,03	1,35 ± 0,12	0,96 ± 0,06	1,44 ± 0,16	0,86 ± 0,04
Серце	0,98 ± 0,02	1,14 ± 0,10	0,93 ± 0,05	1,14 ± 0,23	0,93 ± 0,11	1,34 ± 0,17
Мозок	1,72 ± 0,17	1,65 ± 0,06	1,76 ± 0,14	1,69 ± 0,02	1,78 ± 0,12	1,62 ± 0,03
Гонади	3,14 ± 0,19	2,97 ± 0,260	3,17 ± 0,11	2,97 ± 0,27	3,13 ± 0,11	2,77 ± 0,02
Наднирники	0,039 ± 0,01	0,031 ± 0,004	0,041 ± 0,003	0,035 ± 0,003	0,043 ± 0,003	0,034 ± 0,002
Нирки	1,96 ± 0,13	1,75 ± 0,04	1,93 ± 0,08	1,74 ± 0,05	1,95 ± 0,03	1,73 ± 0,02
Тимус	0,42 ± 0,03	0,38 ± 0,03	0,45 ± 0,03	0,38 ± 0,02	0,45 ± 0,03	0,39 ± 0,01

**Відносні коефіцієнти маси внутрішніх органів білих щурів після 14-ти добового нанесення ЛЗ (МДМ-мазь, ранова пов'язка та криогель) на шкіру тварин**

Назва органу	Відносні коефіцієнти маси внутрішніх органів, г/кг					
	МДМ-мазь		ранова пов'язка		криогель	
	контроль	дослід	контроль	дослід	контроль	дослід
Печінка	36,52 ± 1,41	36,12 ± 2,44	36,41 ± 1,43	35,26 ± 1,15	35,27 ± 1,13	34,97 ± 1,28
Легені	5,27 ± 1,22	5,30 ± 1,33	5,21 ± 1,26	5,28 ± 1,27	5,21 ± 1,12	5,26 ± 1,23
Селезінка	3,15 ± 0,71	3,15 ± 1,32	3,13 ± 0,27	3,04 ± 0,71	3,12 ± 0,58	3,04 ± 1,01
Серце	3,23 ± 1,13	3,22 ± 1,43	3,21 ± 1,11	3,18 ± 1,32	3,18 ± 1,33	3,21 ± 1,21
Мозок	5,43 ± 1,10	5,44 ± 0,15	5,36 ± 1,13	5,41 ± 1,56	5,34 ± 1,12	5,32 ± 0,17
Гонади	11,20 ± 1,40	11,80 ± 1,40	11,31 ± 1,16	12,22 ± 1,47	11,22 ± 2,14	11,52 ± 1,44
Наднирники	0,12 ± 0,11	0,13 ± 0,02	0,10 ± 0,13	0,12 ± 0,04	0,11 ± 0,11	0,12 ± 0,03
Нирки	5,40 ± 1,53	5,8 ± 1,40	5,24 ± 1,48	5,35 ± 1,42	5,42 ± 1,36	5,52 ± 1,15
Тимус	1,13 ± 0,31	1,20 ± 0,10	1,17 ± 0,19	1,28 ± 0,22	1,11 ± 0,34	1,19 ± 0,41

Отже, нанесення ЛЗ (МДМ-мазь, ранова пов'язка та криогель) при одноразовому контакті зі шкірою тварин не викликає місцево-подразнюючої дії (4 клас небезпеки згідно ДЕСТ 12.1.007-76).

Експеримент із визначення подразнюючої дії ЛЗ на слизову оболонку очей проводили на кролях (крім альбіносів).

При контакті ЛЗ у нативному вигляді зі слизовою оболонкою ока кроля (50 мг ЛЗ у вигляді робочого 20 % розчину) не було зафіксовано будь-яких симптомів подразнення слизової оболонки ока впродовж усього періоду спостереження, що свідчить про відсутність подразнюючих властивостей ЛЗ (МДМ-мазь, ранова пов'язка та криогель) при контакті зі слизовими оболонками очей. Одержані результати дають змогу зробити

висновок, що ЛЗ (МДМ-мазь, ранова пов'язка та криогель) не проявляють резорбтивно-токсичної дії при епікутанному надходженні в організм.

Визначення наявності сенсibilізуючої дії проводили згідно рекомендацій [16]. Проведені дослідження з виявлення сенсibilізуючої дії опрацьованих ЛЗ із тестуванням на 10-у та 20-у добу показали, що в усіх тварин реакція шкіри була негативною: шкіра тварин була чистою, звичайного кольору, без подразнення, виразок та набряку. Щоб підтвердити одержані результати були проведені додаткові алергодіагностичні дослідження: реакцію специфічного лізису лейкоцитів (РСЛЛ) та реакцію дегрануляції тучних клітин за Шварцем (РДТК). Одержані результати наведені в табл. 7.

Таблиця 7

**Результати алергодіагностики у морських свинок**

№ з/п	РСЛЛ, %						РДТК, %					
	МДМ-мазь		ранова пов'язка		криогель		МДМ-мазь		ранова пов'язка		криогель	
	К	Д	К	Д	К	Д	К	Д	К	Д	К	Д
1	1,75	1,75	3,0	0,7	3,0	0,8	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0
2	9,1	9,1	0	0	0	0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0
3	6,9	6,9	0	0	0	0	3,0	7,0	3,0	7,0	3,0	7,0
4	2,36	2,36	2,5	1,8	2,5	1,8	0	4,0	0	4,0	0	5,0
5	2,5	2,5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6	0	0	0	0	0	0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0
7	0	0	2,0	2,6	2,0	2,6	7,0	7,0	7,0	7,0	6,0	6,0
8	3,3	3,3	0	0	0	0	7,0	3,0	7,0	3,0	7,0	3,0
M ± m	3,23 ± 1,08	3,23 ± 1,08	0,94 ± 0,39	0,65 ± 0,34	0,64 ± 0,49	0,65 ± 0,13	4,75 ± 1,11	5,25 ± 3,11	4,75 ± 1,14	5,25 ± 1,24	4,63 ± 1,11	4,50 ± 1,27

Примітка: К – контроль; Д – дослід.

Встановлено, що опрацьовані ЛЗ (МДМ-мазь, ранова пов'язка та кріогель) у дослідах на морських свинках не проявляють сенсibilізуючих властивостей. Отже, ступінь ризику викликання алергічних реакцій при надходженні МДМ-мазі, ранової пов'язки та кріогелю в організм людини можна оцінити як мінімальний.

Узагальнюючи результати проведених досліджень, можна зробити висновок, що МДМ-мазь, ранова пов'язка та кріогель за токсикологічними властивостями відносяться до малонебезпечних сполук – 4 клас небезпеки згідно ДЕСТ 12.1.007-76, не проявляють резорбтивно-токсичної дії та подразнюючої дії на слизові оболонки очей, шкіряні покрови, сенсibilізуючі властивості відсутні.

Отже, результати проведених нами токсикологічних досліджень та дані літератури дають змогу констатувати, що розроблені МЛЗ не містять токсичних речовин, недозволених до використання у фармацевтичній промисловості та відповідають гігієнічним вимогам згідно ДЕСТ 12.1.007-76.

#### Висновки

1. Токсикологічну характеристику МДМ-мазі, ранової пов'язки та кріогелю вивчено в «гострому» дослідженні на теплокровних тваринах – білих щурах, білих мишах, морських свинках, кролях породи Шиншила згідно відповідних методик.

#### Література

1. Denyer J., Pillay E., Clapham J. Best practice guidelines for skin and wound care in epidermolysis bullosa : International Consensus. Wounds International, 2017. 44 p. URL: <https://www.woundsinternational.com/resources/details/best-practice-guidelines-skin-and-wound-care-in-epidermolysis-bullosa>.

2. Effect of solution viscosity on retardation of cell sedimentation in DLP 3D printing of gelatin methacrylate/silk fibroin bioink / J. Shin et al. *J. Ind. Eng. Chem.* 2017. Vol. 61. P. 340-347. DOI: 10.1016/j.jiec.2017.12.032.

3. Materials for Pharmaceutical Dosage Forms : Molecular Pharmaceutics and Controlled Release Drug Delivery Aspects / H. M. Mansour et al. *International Journal of Molecular Sciences.* 2010. № 11 (9). P. 3298-3322. DOI: 10.3390/ijms11093298.

4. Multi-scale mechanical characterization of highly swollen photo-activated collagen hydrogels / G. Tronci et al. *J. R. Soc. Interface.* 2014. Vol. 12, № 102. P. 2014-1079. DOI: <https://doi.org/10.1098/rsif.2014.1079>.

5. Photocrosslinkable Gelatin Hydrogel for Epidermal Tissue Engineering. X. Zhao et al. *Adv. Healthc. Mater.* 2016. Vol. 5, № 1. P. 108-118. DOI: 10.1002/adhm.201500005.

2. В результаті експерименту встановлено, що одноразове нанесення на шкіру білих щурів та кролів розроблених ЛЗ у нативному вигляді не викликало проявів будь-яких симптомів подразнення, разом з тим не було виявлено подразнюючої дії запропонованих ЛЗ і при багаторазовому нанесенні. Одержані результати свідчать, що МДМ-мазь, ранова пов'язка та кріогель не проявляють резорбтивно-токсичної дії при епікутанному надходженні в організм.

3. Встановлено, що ступінь ризику викликання алергічних реакцій, при надходженні МДМ-мазі, ранової пов'язки та кріогелю в організм людини, можна оцінити як мінімальний.

4. Проведені токсикологічні дослідження та дані літератури дають змогу констатувати, що розроблені МЛЗ не містять токсичних речовин, недозволених до використання у фармацевтичній промисловості та відповідають гігієнічним вимогам згідно ДЕСТ 12.1.007-76.

#### Перспективи подальших досліджень.

Результати дослідження токсикологічних показників можуть бути використані як основа для розробки МЛЗ з анестезуючою, антибактеріальною, антимікробною та анестезуючою дією для лікування фаз ранового процесу.

6. Т.І.М.Е. Факторы эффективного заживления раны. URL: [https://ranam.net/landings/t\\_i\\_m\\_e/?PAGEN\\_1=2](https://ranam.net/landings/t_i_m_e/?PAGEN_1=2).

7. Абдуллаева З. Ш., Мельников В. В., Казимагомедов А. С. Регенерация гнойных ран при применении нанооксигенизированных антибактериальных микст-препаратов. *Вестник РУДН. Серия Медицина.* 2009. № 4. С. 108-113.

8. Андреев Д. Ю., Парамонов Б. А., Мухтарова А. М. Современные раневые покрытия. Ч. II. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова.* 2009. Т. 168, № 4. С. 109-112.

9. Андреев Д. Ю., Парамонов Б. А., Мухтарова А. М. Современные раневые покрытия. Ч. I. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова.* 2009. Т. 168, № 3. С. 98-102.

10. Бабеков И. М., Бахтияров О. Р., Мусаев Э. Ш. Морфология заживления ран при воздействии гелий-неонового лазерного излучения. *Медицинский журнал Узбекистана.* 2006. № 12. С. 44-46.

11. Блатун Л. А. Современные основы общей антибактериальной терапии раневой инфекции. *Избранный курс лекций по гнойной хирургии* / под ред. Федорова В. Д и Светухина А. М. Москва, 2005. С. 328-352.

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

13. Про затвердження Порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів : наказ Міністерства охорони здоров'я України від 14.12.1009 р. № 944. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0053-10#Text>.

14. Решетников Е. А. Иммунобиологические факторы заживления ран. *Диагностика и лечение ранений* / под ред. Шапошникова Ю. Г. Москва, 1984. С. 109-139.

### References

1. Denyer, J., Pillay, E., Clapham, J. (2017). Best practice guidelines for skin and wound care in epidermolysis bullosa : *International Consensus. Wounds International*, 44. Retrieved from: <https://www.woundsinternational.com/resources/details/best-practice-guidelines-skin-and-wound-care-in-epidermolysis-bullosa>.

2. Shin, J. et al. (2017). Effect of solution viscosity on retardation of cell sedimentation in DLP 3D printing of gelatin methacrylate/silk fibroin bioink. *J. Ind. Eng. Chem.* 61, 340-347. Retrieved from: DOI: 10.1016/j.jiec.2017.12.032.

3. Mansour, H. M. et al. (2010). Materials for Pharmaceutical Dosage Forms : Molecular Pharmaceutics and Controlled Release Drug Delivery Aspects / *International Journal of Molecular Sciences*. 11 (9), 3298-3322. Retrieved from: DOI: 10.3390/ijms11093298.

4. Tronci, G. et al. (2014). Multi-scale mechanical characterization of highly swollen photo-activated collagen hydrogels. *J. R. Soc. Interface*. 12(102), 2014-1079. Retrieved from: DOI: <https://doi.org/10.1098/rsif.2014.1079>.

5. Zhao, X. et al. (2016). Photocrosslinkable Gelatin Hydrogel for Epidermal Tissue Engineering. *Adv. Healthc. Mater.* 5(1), 108-118. Retrieved from: DOI: 10.1002/adhm.201500005.

6. T.I.M.E. Faktory ehffektivnogo zazhivleniya rani. [T.I.M.E. Factors for effective wound healing]. Retrieved from: [https://ranam.net/landings/t\\_i\\_m\\_e/?PAGEN\\_1=2](https://ranam.net/landings/t_i_m_e/?PAGEN_1=2) [in Russian].

7. Abdullaeva, Z. Sh., Melnykov, V. V., Kazymahomedov, A. C. (2009). Reheneratsiya hnoinykh ran pry pryumenenyyu nanooksyhenyzyrovannykh antybakteryalnykh mykst-preparatov [Regeneration of purulent wounds with the use of nano-oxygenized antibacterial mixed drugs]. *Vestnyk RUDN. Seryia Medytsyna – PFUR newspaper. Medicine series*, 4, 108-113 [in Russian].

8. Andreev, D. Yu., Paramonov, B. A., Mukhtarova, A.M. (2009). Sovremennyye ranevyye pokrytyia. Ch. II. [Modern wound dressings. Part II.]. *Vestnyk khyrurhyi ym. Y.Y. Hrekova – Journal of Surgery. I.I. Grekova*, vol. 168, (4), 109-112. [in Russian].

15. Толстых М. П. Проблема комплексного лечения гнойных ран различного генеза и трофических язв (экспериментально-клиническое исследование) : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.27. Москва, 2002. 42 с.

16. Хлыстова Т. С. Технология получения лечебных депо-материалов на текстильной и гидрогелевой основе с использованием печатных композиций из смеси биополимеров – полисахаридов : дис. ... канд. техн. наук : 05.19.02. Москва, 2015. 180 с.

17. Шин Ф. Е. Научные основы разработки и создания современных перевязочных средств с комплексной активностью : дис. ... докт. мед. наук : 05.26.02. Москва, 2004. 299 с.

9. Andreev, D. Yu., Paramonov, B. A., Mukhtarova, A.M. (2009). Sovremennyye ranevyye pokrytyia. Ch. I. [Modern wound dressings. Part I.]. *Vestnyk khyrurhyi ym. Y.Y. Hrekova – Journal of Surgery. I.I. Grekova*, 168(3), 98-102. [in Russian].

10. Babekov, I. M., Bakhtiyarov, O. R., Musayev, E. Sh. (2006). Morfologiya zazhivleniya ran pri vozdeystvii geliy-neonovogo lazernogo izlucheniya. [Morphology of wound healing under the influence of helium-neon laser radiation.]. *Meditinskiy zhurnal Uzbekistana – Medical Journal of Uzbekistan*, (12), 44-46. [in Russian].

11. Blatun, L. A. (2005.) *Sovremennyye osnovy obshchey antibakterialnoy terapii ranevoy infektsii. [Modern foundations of general antibacterial therapy of wound infection. Selected course of lectures on purulent surgery]*. Moscow. [in Russian].

12. Stefanova, A. V. (2002). *Doklinicheskiye issledovaniya lekarstvennykh sredstv : metodicheskiye rekomendatsii. [Preclinical studies of drugs: guidelines]*. Kiev: Avicenna. [in Russian].

13. Pro zatverdzhennyya Poryadku provedennyya doklinichnogo vivchennyya likars'kikh zasobiv ta ekspertizi materialiv doklinichnogo vivchennyya likars'kikh zasobiv : nakaz Ministerstva okhoroni zdoroV'ya Ukraini vid 14.12.1009 r. № 944. [n approval of the Procedure for conducting preclinical study of drugs and examination of materials of preclinical study of drugs: order of the Ministry of Health of Ukraine from 14.12.1009 № 944] Retrieved from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0053-10#Text> [in Ukrainian].

14. Reshetnikov, E.A. (1984). Immunobiologicheskie faktory zazhivleniya ran. [Immunobiological factors of wound healing]. *Diagnostika i lechenie ranenij – Diagnosis and treatment of injuries*, 109-139. [in Russian].

15. Tolstykh, M. P. (2002). Problema kompleksnogo lecheniya gnojnykh ran razlichnogo geneza i troficheskikh yazv (ehksperimental'no-klinicheskoe issledovanie). [The problem of complex treatment of purulent wounds of various genesis and trophic ulcers (experimental-clinical study)]. *Extended abstract of Doctor's thesis*. Moscow. [in Russian].

16. Hlystova, T. S. (2015). Tekhnologiya polucheniya lechebnykh depo-materialov na tekstil'noj i gidrogelevoj osnove s ispol'zovaniem pachatnykh kompozicij iz smesi biopolimerov – polisakharidov. [Technology of production of medical depot materials on a textile and hydrogel basis with use of printed compositions from a mix of biopolymers -

polysaccharides]. Candidate's thesis. Moscow, 180. [in Russian].

17. Shin, F. E. (2004). Nauchnye osnovy razrabotki i sozdaniya sovremennykh perevyazochnykh sredstv s kompleksnoj aktivnost'yu. [Scientific bases of development and creation of modern dressings with complex activity]. *Extended abstract of Doctor's thesis*. Moscow, 293. [in Russian].

## ИЗУЧЕНИЕ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК РАЗРАБОТАННЫХ МЯГКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

А.Н. Соломенный

Украинская военно-медицинская академия, г. Киев, Украина

**Вступление.** Современный подход к терапии ран предполагает заживление раневой поверхности, использование повязок, которые были предназначены для закрытия ран с целью предотвращения загрязнения. На сегодня фармацевтический рынок предлагает множество продукции в форме повязок в зависимости от типа и фазы раны. При разработке нового лекарственного средства необходимым этапом является проведение доклинических исследований по установлению степени его опасности при различных путях поступления в организм. В связи с этим возникает необходимость проведения изучения токсикологических характеристик разработанных лекарственных средств, а именно: МДМ-мази, раневой повязки и криогеля. Именно это и обусловило актуальность проведения нашего исследования.

**Цель** – изучить токсикологические характеристики разработанных лекарственных средств.

**Материалы и методы.** В рамках фармакологического метода исследования использовались теплокровные животные – белые крысы, белые мыши, морские свинки, кроли породы Шиншилла согласно соответствующих методик.

**Результаты.** В статье представлены результаты изучения острой токсичности для получения токсикологической характеристики разработанных лекарственных средств, а также для выяснения степени их безвредности. Учитывая то, что МДМ-мазь, раневая повязка и криогель являются средствами для внешнего применения, было изучено их возможное токсическое воздействие при различных путях поступления в организм согласно требованиям ГОСТ 12.1.007-76. В течение всего периода наблюдения (14 суток) у животных после получения МДМ-мази, раневой повязки и криогеля не было отмечено каких-либо клинических симптомов интоксикации. Внешний вид, поведение животных, потребление ими пищи и воды не отличались от таких у животных контрольной группы. Автором установлено, что нанесение МДМ-мази, раневой повязки и криогеля при одноразовом контакте с кожей животных не вызывает местно-раздражающего действия (4 класс опасности согласно ГОСТ 12.1.007-76). Проведенные исследования по выявлению сенсибилизирующего действия проработанных лекарственных средств с тестированием на 10 и 20 сутки показали, что у всех животных реакция кожи была негативной: кожа животных была чистой, обычного цвета, без раздражения, язвы и отека.

**Выводы.** Результаты проведенных нами токсикологических исследований и данные литературы позволяют констатировать, что разработанные мягкие лекарственные средства не содержат токсичных веществ, неразрешенных к использованию в фармацевтической промышленности и отвечают гигиеническим требованиям согласно ГОСТ 12.1.007-76. Полученные результаты позволяют сделать вывод, что МДМ-мазь, раневая повязка и криогель не проявляют резорбтивно-токсического действия при поступлении в организм.

**Ключевые слова:** токсикологическое исследование; МДМ-мазь, раневая повязка и криогель.

## STUDYING TOXICOLOGICAL PROPERTIES OF THE DEVELOPED SOFT DRUGS

A.M. Solomennyi

Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine

**Introduction** Modern approach to therapy of wounds assumes healing of a wound surface, use of bandages which were intended for closing of wounds for the purpose of prevention of pollution. For today the pharmaceutical market offers a set of products in the form of bandages depending on type and a phase of a wound. When developing new drugs a necessary stage is performing preclinical trials on establishment of degree of its danger at various ways of receipt to an organism. In this regard there is a need of carrying out studying toxicological properties of the



developed drugs, namely: MDM ointment, wound bandage and cryogel. It also caused relevance of carrying out our research.

**The purpose** – to study toxicological properties of the developed soft drugs (MDM ointment, a wound bandage and cryogel).

**Materials and methods.** Within a pharmacological method of a research, warm-blooded animals – white rats, white mice, guinea pigs were used, stole Shinshil's breeds according to the corresponding techniques.

**Results.** In article results of studying acute toxicity for obtaining toxicological property of the developed drugs and also for clarification of degree of their harmlessness are provided. Considering that MDM ointment, the wound bandage and cryogel are means for external use, their potential toxic impact at various ways of receipt to an organism according to requirements of GOST 12.1.007-76 was studied. During the entire period of observation (14 days) at animals after receiving MDM ointment, a wound bandage and cryogel any clinical symptoms of intoxication were not noted. The outward, behavior of animals, consumption of food and water did not differ by them from such at animals of control group. By the author it is established that putting MDM ointment, a wound bandage and cryogel at one-time contact with skin of animals does not cause local irritative action (the 4th hazard class according to GOST 12.1.007-76). The conducted researches on identification of the sensibilizing effect of the worked drugs with testing for the 10 and 20 day showed that all animals had a negative reaction of skin: the skin of animals was clear, usual color, without irritation, an ulcer and hypostasis.

**Conclusions.** Results of the toxicological researches conducted by us and these literatures allow to note that the developed soft drugs do not contain the toxics which are not allowed for use in pharmaceutical industry and meet hygienic requirements according to GOST 12.1.007-76. The received results allow to draw a conclusion that MDM ointment, the wound bandage and cryogel do not show resorptive and toxic action at receipt in an organism.

**Key words:** toxicological research; MDM-ointment, wound bandage and cryogel.

**Відомості про автора:**

**Соломенний А.М.**, підполковник медичної служби, к. фарм. н., доцент, доцент кафедри військової фармації Української військово-медичної академії, м. Київ.

**Сведения об авторе:**

**Соломенный А.М.**, подполковник медицинской службы, к. фарм. н., доцент, доцент кафедры военной фармации Украинской военно-медицинской академии., г. Киев.

**Information about the author:**

**Solomenny A.M.**, LTC MS, PhD, Assoc. Prof., Associate Professor of the Department of Military Pharmacy of the Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv. <https://orcid.org/0000-0002-9562-8321>.

Адреса для листування: вул. Московська, 45/1, буд. 33, м. Київ, 01015.

