

УДК 615.454.1.01;355.72

**STUDY OF THE QUALITY COMPOSITION OF MODERN WOUND-HEALING AGENTS BASED ON DECAMETHOXIN AND METHYLURACIL**  
**ВИВЧЕННЯ ЯКІСНОГО СКЛАДУ СУЧАСНИХ РАНОЗАГОЮЮЧИХ ЗАСОБІВ НА ОСНОВІ ДЕКАМЕТОКСИНУ ТА МЕТИЛУРАЦИЛУ**

Solomennyi A.M. / Соломенний А.М.

с.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.

**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 decamethoxine 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.

### 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].

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 частої 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 частої 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.

Дослідження антиальтеративної активності модельних зразків на моделі стандартних шкірних ран на білих щурах масою 200–240 г.

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.**

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

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.

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 %.

**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*

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 (мм<sup>2</sup>), 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, см<sup>2</sup>;

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.

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. Pidlisnyy, 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](https://doi.org/10.46847/ujmm.2020.1(1)-050.7).

Стаття відправлена: 22.02.2023 р.

© Соломенний А.М.