

УДК 615.011.4

КОНЦЕНТРАЦИЯ И АКТИВНОСТЬ ЛЕКАРСТВ**^{1,2}Ураков А.Л., ¹Уракова Н.А., ¹Касаткин А.А., ¹Решетников А.П., ^{1,2}Никитюк Д.Б.**¹*ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия Минздрава России»,
Ижевск, e-mail: ant-kasatkin@yandex.ru;*²*ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова», Москва, e-mail: urakoval@live.ru*

На примере растворов нестероидных противовоспалительных лекарственных средств показано, что лекарства обладают осмотической активностью, которая определяется суммарной концентрацией всех растворенных ингредиентов. В связи с этим, величина концентрации активного вещества, указанная на ампуле с раствором лекарства, не является истинным показателем его качества. Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что более информативным показателем качества растворов является показатель их осмотической активности, дополненный показателем суммарной концентрации всех растворенных ингредиентов.

Ключевые слова: качество лекарств, безопасность фармакотерапии, нестероидные противовоспалительные лекарственные средства

DRUG CONCENTRATION AND ACTIVITY**^{1,2}Urarov A.L., ¹Urakova N.A., ¹Reshetnikov A.P., ¹Kasatkin A.A., ^{1,2}Nikityuk D.M.**¹*Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, e-mail: ant-kasatkin@yandex.ru;*²*I.M. Sechenov 1th Moscow State Medical University, Moscow, e-mail: urakoval@live.ru*

On the example of solutions of non-steroidal anti-inflammatory drugs showed that medicines possess osmotic activity, which is determined by the total concentration of all dissolved ingredients. In this connection, the active substance concentration value indicated on the vial with a drug solution is not a true indication of its quality. Our results suggest that a more informative indicator of the quality of the solutions is an indicator of their osmotic activity, supplemented by an indicator of the total concentration of all dissolved ingredients.

Keywords: quality of drugs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs

Результаты исследований локального постинъекционного действия растворов лекарственных средств на живые ткани человека и животных показали важную роль концентрации и других физико-химических показателей качества растворов в формировании ятрогенного воспаления и повреждения тканей в месте инъекции. [3, 5, 9]. Было установлено, что подкожные и внутримышечные инъекции высококонцентрированных лекарственных растворов, величина концентрации которых превышала 10%, чаще приводили к образованию воспалительных инфильтратов. Также обнаружено, что развитие флебитов и тромбозов подкожных вен пациентов может быть обусловлено локальным действием высококонцентрированных растворов при их длительном и многократном внутривенном введении [4, 6]. Микроскопические исследования мазков крови после смешивания ее с растворами лекарственных средств, имеющих разные показатели концентрации активного вещества также показали наличие агрессивных свойств высококонцентрированных растворов на клетки крови [2].

Таким образом, высокая концентрация может придавать растворам лекарственных средств агрессивные раздражающие свойства по отношению к инъецируемым тканям, вызывая развитие в них воспале-

ния и повреждения, вплоть до необратимого повреждения [1, 7]. Однако, было замечено, что раздражающим действием на ткани могут обладать растворы не только с высокими, но и с низкими показателями концентрации активного вещества, значение которой указаны на ампуле с раствором лекарственного средства, например растворы нестероидных противовоспалительных средств [8, 10]. Поскольку величина концентрации, указанная на ампуле или флаконе с раствором отражает лишь содержание активного ингредиента в единице объема, то изучение концентрации вспомогательных ингредиентов в готовом растворе и определение их роли в формировании суммарной концентрации и осмотической активности раствора является актуальным.

Цель исследования – изучить влияние концентрации активных и вспомогательных ингредиентов готовых растворов лекарственных средств на их активность.

Материалы и методы исследования

Проведено изучение состава и свойств растворов нестероидных противовоспалительных лекарственных средств, предназначенных для инъекций. Показатели концентрации действующих и вспомогательных веществ, входящих в состав растворов для инъекций, определяли по данным Паспортов лекарственных средств. С помощью осмометра марки VAPRO 5600 (USA) были исследованы показатели осмотической

активности лекарственных растворов. В качестве контроля был использован раствор 0,9% натрия хлорида. Для оценки биологической активности лекарств в экспериментах на 10 здоровых 2-месячных поросят породы ландрас изучена динамика изменений температуры и спектра инфракрасного излучения кожи над в области медикаментозных инфильтратов, образованных подкожным введением в области передней брюшной стенки растворов нестероидных противовоспалительных лекарственных средств разной концентрации в объеме 0,5 мл. В качестве контроля были использованы значения температуры кожи над поверхностью инфильтрата, образованного подкожным введением 0,5 мл раствора 0,9% натрия хлорида. Растворы лекарственных средств имели показатели температуры $+24 \pm 0,8^\circ\text{C}$. Состояние поверхности кожи поросят в области инъекции оценивали в видимом и инфракрасном спектре излучения с помощью тепловизора марки ThermoTracer TH9100XX (NEC, USA) в диапазоне температур от $+25$ до $+36^\circ\text{C}$ с последующей обработкой полученной информации с применением программ Thermography Explorer и Image Processor.

С помощью статистической программы BIostat на персональном компьютере Lenovo R60 (USA) вычисляли среднюю арифметическую (M), ошибку средней арифметической (m), коэффициент достоверности (\pm). Степень различий показателей определяли в каждой серии по отношению к исходным показателям в контрольной серии. Разницу значений считали достоверной при $P \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Для исследования нами были выбраны растворы нестероидных противовоспалительных лекарственных средств с разными показателями концентрации активного вещества. Ими оказались растворы нестероидных противовоспалительных средств, а именно 5% раствор для инъекций Кетопрофен® (ОАО «Синтез», г. Курган, Россия), 3% раствор для инъекций Кеторол® (Д-р Реддис Лабораторис Лтд., г.Хайдерабад, Андхра Прадеш, Индия) и 50% раствор для инъекций Анальгин (ОАО «Ереванская химико-фармацевтическая фирма», г. Ереван, Республика Армения).

Результаты наблюдений за изменением температуры и спектра инфракрасного излучения поверхности кожи поросят в области инъекций показали, что инфильтрат, образованный подкожным введением 0,9% натрия хлорида не вызывал развития локальной гипертермии на протяжении 60 минут после инъекции, а восстановление исходной температуры после первоначального охлаждения, вызванного введением «холодного» раствора, наступало через 5-7 минут. В то же время, растворы выбранных для исследования лекарственных средств вызывали локальное повышение температуры кожи в области инъекции на $0,3-1,8^\circ\text{C}$, при этом локальная гипертермия регистрировалась на экране тепловизора в течении 15-60 минут после инъекции. Таким образом, все исследуемые растворы лекарственных средств, независимо от величины концентрации активного вещества, проявили раздражающие действие для мягкие ткани передней брюшной стенки, вызвав в них развитие воспаления, проявляющееся в первую очередь локальной гипертермией.

Исследования осмотической активности указанных растворов показали, что 50% раствор анальгина имеют величину осмолярности $4638 \pm 12,5^* \text{мОсм/л}$ воды, 5% кетопрофен – $4767 \pm 11,5^* \text{мОсм/л}$ воды, а 3% кеторол – $2971 \pm 9,8^* \text{мОсм/л}$ воды (достоверно при $P \leq 0,05$, $n = 5$ по сравнению с контролем), свидетельствующие о том, что низкая концентрация действующего вещества, указанная на ампуле или флаконе с раствором лекарственного средства, не исключает наличия у раствора высокой суммарной осмотической активности.

Дальнейший анализ паспортов и инструкций к применению данных лекарственных средств показал, что в состав изучаемых растворов входит от 2 до 7 различных вспомогательных веществ (таблица).

Качественный и количественный состав растворов

| Анальгин | Кетопрофен | Кеторол |
|-------------------------------------|-------------------------|------------------------------|
| <i>Действующее вещество, мг</i> | | |
| Метамизол натрия, 500 мг | Кетопрофен, 50 мг | Кеторолака трометамин, 30 мг |
| <i>Вспомогательные вещества, мг</i> | | |
| | пропиленгликоль, 400 мг | пропиленгликоль, 400 мг |
| | этанол, 100 мг | этанол, 100 мг |
| | бензиловый спирт, 20 мг | октоксинол, 0,07 мг |
| | натрия гидроксид | натрия гидроксид |
| | | натрия хлорид, 4,35 мг |
| | | динатрия эдетат, 1 мг |
| <i>Вода для инъекций до 1 мл</i> | | |

Из приведенных данных следует, что Анальгин обладает высокой осмотической активностью за счет высокой концентрации действующего вещества – метамизола натрия (500 мг/мл), а высокая осмотическая активность препаратов Кетопрофен и Кеторол обусловлена, прежде всего, высокой концентрацией вспомогательного ингредиента – пропиленгликоля, концентрация которого в указанных растворах составила 40%.

Таким образом, величина концентрации активного вещества, указанная на ампуле с раствором лекарства, не является истинным показателем его качества. Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что более информативным показателем качества растворов является показатель их осмотической активности. Происхождение имеющейся величины осмотической активности может объяснить информация о величине суммарной концентрации всех растворенных ингредиентов. Следовательно, величина осмотической активности растворов является интегральным показателем активности лекарств и поэтому она должна отражаться на этикетках и упаковках растворов лекарственных средств.

Список литературы

1. Касаткин А.А., Уракова Н.А., Решетников А.П. Экспертиза безопасности растворов натрия цефоперазона при внутримышечных инъекциях // Проблемы экспертизы в медицине. – 2013. – Т. 13, №2(50). – С. 13-15.
2. Ураков А.Л., Лукоянов И.А. Осмотическая активность и клеточная токсичность урографина. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – №8-4. – С. 65-68.
3. Ураков А.Л., Стрелков Н.С., Садилова П.Ю., Уракова Н.А., Гасников К.В. Способ биологической оценки степени постинъекционной безопасности лекарственных средств. Проблемы экспертизы в медицине. – 2006. – № 4. – С. 67-69.
4. Ураков А.Л., Уракова Н.А., Касаткин А.А., Дементьев В.Б., Волков А.А. Повреждение периферических вен верхних конечностей пациентов с сочетанной травмой при катетеризации разными типами катетеров // Уральский медицинский журнал. – 2009. – №9. – С.113.
5. Ураков А.Л., Стрелков Н.С., Уракова Н.А., Ивонина Е.В., Гордон Д.М., Решетников А.П. Использование физико-химических факторов действия таблеток аскорбиновой кислоты для предотвращения деминерализации зубной эмали и ожога слизистой оболочки ротовой полости и желудка // Клиническая стоматология. – 2007. – №3. – С. 40-45.
6. Ураков А.Л., Уракова Н.А., Михайлова Н.А., Решетников А.П., Шахов В.И. Местная постинъекционная агрессивность растворов лекарственных средств в инфильтрированных тканях и способы ее устранения. Медицинский альманах. – 2007. – № 1. – С. 95-97.
7. Ураков А., Никитюк Д., Уракова Н., Сойхер М.И., Сойхер М.Г., Решетников А. Виды и динамика локальных повреждений кожи в местах инъекций лекарств // Врач. 2014. – №7. – С. 56-60.
8. Kasatkin A.A. Effect of drugs temperature on infrared spectrum of human tissue. Thermology International. 23/2 (2013). P.72.
9. Urakov A., Urakova N., Kasatkin A. Safe injections of antimicrobial drugs. Journal of Infection Prevention. 2013. V. 14, № S1. P. S9.
10. Urakov A., Urakova N., Kasatkin A., Chernova L. Physical-Chemical Aggressiveness of Solutions of Medicines as a Factor in the Rheology of the Blood inside Veins and Catheters // J. Chem. Chem. Eng. 8 (2014) 61-65.