

Zugriffsmodus: <https://www.ptaheute.de/praxiswissen/rezeptur/tipps-zur-verarbeitung-von-tretinoin>. Zugriffsdatum: 20.09.2022

17. Kleines ABC der Augentropfenherstellung [Elektronische Ressource]. WEPA. 2020. Zugriffsmodus: https://www.wepa.shop/content/files/WEPA/themen/augentropfenherstellung/1x1_Augentropfen_DINA4.pdf. Zugriffsdatum: 22.09.2022

18. Daniels R. Herstellung von Ophthalmika in der Apotheke [Elektronische Ressource]. Pharm Unserer Zeit. 2010;(4). Zugriffsmodus: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/pauz.201000377>. Zugriffsdatum: 25.09.2022. doi: 10.1002/pauz.201000377

19. Herstellung in der Apotheke [Elektronische Ressource]. Pharmazeutische Zeitung. 2018. Zugriffsmodus: <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/ausgabe-01022018/herstellung-in-der-apotheke/>. Zugriffsdatum: 28.09.2022

20. Böhmer P, Beck H. Methadon zur Substitution [Elektronische Ressource]. Deutsche

Apotheker Zeitung. 2015. Zugriffsmodus: <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2015/daz-14-2015/methadon-zur-substitution>. Zugriffsdatum: 30.09.2022

21. Bundesapothekerkammer. Herstellung und Abgabe der Betäubungsmittel zur Opioidsubstitution [Elektronische Ressource]. 2022. Zugriffsmodus: https://www.abda.de/fileadmin/user_upload/assets/Praktische_Hilfen/Leitlinien/Opiatsubstitution/LL_Herstellung_Abgabe_Substitutionsmittel_Kommentar.pdf. Zugriffsdatum: 30.09.2022

Адрес для корреспонденции:

220116, Республика Беларусь,
г. Минск, пр. Дзержинского, 83,
УО «Белорусский государственный
медицинский университет»,
кафедра фармацевтической технологии,
e-mail: malchenkova.svetlana@yandex.by
Мальченкова С. С.

Поступила 23.09.2022 г.

УДК 615.451.35:661.862]:616-005.1 DOI: <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2022.3.56>

В. А. Молоток, С. Э. Ржеусский

ВЫБОР ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ ПЕНЫ МЕДИЦИНСКОЙ КРОВООСТАНАВЛИВАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ НА ОСНОВЕ АЛЮМИНИЯ ХЛОРИДА

**Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
г. Витебск, Республика Беларусь**

Целью данного исследования являлся выбор состава и количеств вспомогательных веществ пены медицинской кровоостанавливающего действия (ПМКД) на основе алюминия хлорида. В качестве вспомогательных веществ изучены полисорбат-20, полисорбат-80, которые добавляли в пену медицинскую в различных комбинациях. На первом этапе исследовали технологические показатели различных образцов пены (плотность, объем оседания и время стекания по гладкой вертикальной поверхности). Установлено, что при добавлении 0,25% полисорбата-80 в ПМКД образцы обладали наибольшей плотностью (среднее значение – $0,12 \pm 0,007$ г/мл) и наименьшей стабильностью (средний объем оседания – $4,83 \pm 2,21$ мл). При использовании комбинации полисорбата-20 0,25%, и полисорбата-80 0,25% пена медицинская имела средние результаты по технологическим свойствам (плотность – $0,09 \pm 0,022$ г/мл; объем оседания – $1,75 \pm 0,76$ мл). Образцы ПМКД с полисорбатом-20 0,5% и полисорбатом-80 0,75% обладали наименьшей плотностью ($0,07 \pm 0,008$ г/мл), но средним показателем объема оседания ($2,67 \pm 0,52$ мл). Использование полисорбата-20 в концентрации 0,75% дало одну из самых стабильных пен (объем оседания – $1,08 \pm 0,38$ мл), но с промежуточным показателем плотности ($0,09 \pm 0,008$ г/мл).

На втором этапе отобранные образцы изучали методом моделирования паренхиматозного кровотечения на печени крыс с последующим изучением степени послеоперационных осложнений. Среднее время достижения гемостаза для образцов было от 32

до 45,5 с. Общий показатель послеоперационных осложнений при использовании только 0,25% полисорбата-80 – 3,00 балла, для остальных образцов – 1,00 и ниже.

В качестве вспомогательных веществ ПМКД выбрана комбинация полисорбата-20 0,5% и полисорбата-80 0,75% как обладающая лучшими технологическими характеристиками, способная осуществлять гемостаз паренхиматозного кровотечения в короткие сроки и обладающая относительной безопасностью.

Ключевые слова: пена медицинская, паренхиматозное кровотечение, алюминия хлорид, полисорбаты, гемостаз.

ВВЕДЕНИЕ

Достижение гемостаза при повреждении паренхимы почек, печени, селезенки на сегодняшний день является острой проблемой в хирургии, связанной с особенностью анатомического строения данных органов. Большое количество синусоидальных капилляров, в которых отсутствует мышечная стенка, способствующая естественному сужению просвета сосуда при повреждении, обеспечивает невозможность закрытия их рутинными хирургическими методами. Самопроизвольное быстрое образование тромба на месте ранения также невозможно без остановки тока крови, что происходит лишь в случае остановки сердца или снижения давления в сосудах до 0 [1]. При этом кровопотеря при различных травмах является первой причиной смертности, а время, потраченное на достижение гемостаза, играет важную роль в необходимости проведения дальнейшей трансфузии, развитии послеопера-

ционных осложнений и продолжительности нахождения пациента в стационаре [2].

В настоящий момент насчитывается множество способов остановки кровотечений паренхиматозных органов. Вместе с тем, далеко не все из них высокоэффективны или могут широко применяться в условиях стационаров малых городов или районов. Наиболее простым и популярным решением такой проблемы служит использование электрокоагуляции, которая отличается дешевизной и удобством оборудования. Однако к недостаткам данного метода относят неконтролируемую глубину ожога, возможность приклеивания струпа к поверхности инструмента. Поэтому многие специалисты предпочитают использовать в своей практике местные гемостатические лекарственные препараты (МГЛП) [3].

В качестве фармацевтических субстанций при производстве МГЛП чаще всего используют желатин, окисленную целлюлозу, коллаген, хитозан, цеолит (таблица 1).

Таблица 1. – Примеры гемостатических лекарственных препаратов для местного применения [4]

Фармацевтическая субстанция	Наименование МГЛП, производитель
Желатин	Спонгостан (Johnson & Johnson, США), Серджифло (Johnson & Johnson, США), Желпластан (ООО НПО «Танаис», Россия)
Окисленная целлюлоза	Серджисел (Johnson & Johnson, США)
Коллаген: – при добавлении фурацилина и борной кислоты – при добавлении тромбоцитов	Губка коллагеновая (ОАО «Лужский завод «Белкозин», Россия) Тромбокол (ОАО «Лужский завод «Белкозин», Россия) КоллапАпан (ООО «Интермедапатит», Россия)
Хитозан	HemCon (Hemorrhage control technologies inc., США), Celox (Med Trade, Великобритания)
Цеолит	QuikClot (Z-Medica, США), Гемостоп (НПЦ «Фармзащита», Россия)

В период с 2010 по 2018 годы на фармацевтическом рынке Республики Беларусь присутствовало 7 групп гемостатических лекарственных препаратов (антифибринолитики, противоядия к антикоагулянтам, ингибиторы протеиназы,

факторы свёртывания крови, агонисты тромбопоэтина, средства герметизации тканей, системные гемостатики), которые насчитывали 64 торговых наименования. Местным действием среди них обладали только 5 лекарственных препаратов [5].

Основные требования, которые предъявляют к гемостатическому средству, следующие: остановка кровотечения в срок до 2 минут; высокая степень адгезии к раневой поверхности; отсутствие негативного влияния на состояние других здоровых органов и антигенности; удобство применения; биodeградация или легкое удаление; отсутствие влияния на гемостаз во всем организме в целом; антибактериальные свойства и апиrogenность; стабильность; простота производства, в том числе стерилизации; невысокая стоимость. Ни один из современных МГЛП всем данным требованием не отвечает, что и приводит к необходимости дальнейшего поиска и разработки эффективного препарата для остановки паренхиматозного кровотечения [6–8].

В предыдущем исследовании установлено, что применение алюминия хлорида

в качестве действующего вещества в концентрации 10% обеспечивает достижение гемостаза в максимально короткие сроки. Получены предварительные результаты оценки технологических свойств пены медицинской при добавлении различных концентраций полисорбатов [9].

Целью данного исследования являлся выбор состава и количеств вспомогательных веществ пены медицинской кровоостанавливающего действия на основе алюминия хлорида.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для проведения настоящего исследования были приготовлены образцы пены медицинской на основе алюминия хлорида следующих составов (таблица 2).

Определены такие технологические свойства данных образцов, как плотность,

Таблица 2. – Содержание полисорбатов в экспериментальных образцах пены медицинской кровоостанавливающего действия на основе алюминия хлорида

Полисорбат-20	Полисорбат-80				
		0%	0,25%	0,5%	0,75%
	0%		1 образец	2 образец	3 образец
	0,25%	4 образец	5 образец	6 образец	7 образец
	0,5%	8 образец	9 образец	10 образец	11 образец
	0,75%	12 образец	13 образец	14 образец	15 образец

скорость оседания и время стекания пены медицинской.

Для изучения объема оседания мерные цилиндры наполняли исследуемым образцом лекарственного препарата до отметки 25 ± 1 мл так, чтобы в образовавшемся столбе пены не было пузырей и воздушных полостей. Далее на секундомер засекали время и отмечали уровень МГЛП через 5, 10, 15, 30 мин.

При исследовании плотности пены медицинской использовали мерные колбы вместимостью 50 мл, которые взвешивали на электронных весах и затем наполняли гемостатическим лекарственным средством, после чего повторно отмечали их вес. Вычисление плотности проводили по следующей формуле:

$$\delta = \frac{m(\text{цилиндр с пеной}) - m(\text{пустой цилиндр})}{V(\text{цилиндра})}, \quad (1)$$

где δ – плотность, г/мл;

m (цилиндр с пеной) – масса цилиндра, наполненного пеной, г;

m (пустой цилиндр) – масса пустого цилиндра, г;

V (цилиндр) – объем цилиндра, мл.

Время стекания по гладкой вертикальной поверхности определяли путем нанесения пены медицинской на участок площадью 1×1 см линейки, смоченной водой очищенной. Далее засекали время прохождения образцом расстояния в 10 см при приведении линейки в вертикальное состояние.

Исследования для всех образцов повторяли от 3 до 7 раз в зависимости от вида исследования, а затем вычисляли среднее значение. Для повышения объективности эксперимента образцы шифровались.

Сравнение результатов проводили в программе Microsoft Excel с помощью t-теста Стьюдента. После получения предварительных данных был определен минимальный объем выборки по формуле (2) для количественных исследований

при неизвестном объеме генеральной совокупности:

$$n_{\min} = \frac{t^2 \cdot \sigma^2}{\Delta^2}, \quad (2)$$

где $n_{\min}$ – минимальное количество повторений в исследовании;

t^2 – доверительный уровень (1,96 при $p = 0,05$);

σ^2 – дисперсия;

Δ – предельно допустимая ошибка.

После получения значения минимального объема выборки образцы пены медицинской с наилучшими характеристиками, не отличающиеся достоверно друг от друга, дополнительно были оценены по параметрам плотности и объема оседания до приведения количества повторений в исследовании до необходимого минимального количества, после чего среди них повторно был проведен t-тест.

На втором этапе отобранные в результате изучения технологических свойств образцы пены медицинской тестировали в эксперименте *in vivo*. Моделирование паренхиматозного кровотечения на печени крыс проводили согласно Руководству по проведению доклинических исследований лекарственных средств доктора медицинских наук, профессора А. Н. Миронова [10] и требованиям Директивы 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского союза от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в научных целях [11]. Каждый образец пены медицинской тестировали на 4 животных.

Перед началом эксперимента для погружения в наркоз крысам вводили раствор тиопентала натрия, количество которого рассчитывали в зависимости от веса животного. Далее выполняли лапаротомию по белой линии живота и выводили в просвет раны печень для нанесения повреждения паренхимы скальпелем размером примерно 1 см^2 и глубиной около 0,1 см. Затем с раны марлевым тампоном убирали излишки крови и наносили на область повреждения исследуемый образец пены медицинской. Критерием гемостатической эффективности выступало время остановки кровотечения.

После проведенных манипуляций

крыс оставляли на 3 суток, в течение которых следили за восстановлением их активности (оценивали от 0 до 2 баллов), а затем выводили их из эксперимента и изучали состояние раны печени по следующим пунктам: развитие спаечного процесса (в зависимости от наличия и количества спаек оценивали от 0 до 3 баллов); фибринозный налет (нет/есть в области раны/выходит за пределы раны – от 0 до 2 баллов); наличие признаков рецидива кровотечения (0–1 балл); воспалительный процесс (от 0 до 3 – нет/только в области раны/выходит за область повреждения паренхимы/обширное воспаление в брюшной полости). По каждому пункту послеоперационного осложнения вычисляли среднее значение для отдельной группы. Сумма средних баллов группы отображала общий показатель послеоперационных осложнений исследуемого образца пены медицинской.

Также в данной работе изучены факторы, влияющие на процесс производства пены медицинской: температура, интенсивность смешивания, использование различных видов хлорида алюминия (гидрата и безводного), возможное время хранения приготовленного раствора до его фасовки.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты изучения влияния различного количества полисорбата-20 и полисорбата-80 на плотность пены медицинской представлены в таблице 3.

При использовании в качестве пенообразователя только полисорбата-80 в концентрациях 0,25%, 0,5% и 0,75% пену медицинскую на основе алюминия хлорида, не обладающую текучестью, получить не удалось. Плотность образца 1 варьировала от 0,12 г/мл до 0,13 г/мл (среднее значение – $0,12 \pm 0,007$ г/мл). Средняя плотность образца 2 также была схожей – $0,12 \pm 0,02$ г/мл ($p = 0,76$). Среднее значение плотности образца 3 достигало $0,10 \pm 0,01$ г/мл ($p = 0,001$).

При использовании в качестве вспомогательного вещества только полисорбата-20 в концентрациях 0,25%, 0,5% и 0,75% плотность составов была меньше. Для образца 4 средняя плотность пены медицинской составила $0,11 \pm 0,005$ г/мл (диапазон

Таблица 3. – Средние значения плотности пены медицинской кровоостанавливающего действия на основе алюминия хлорида при добавлении различных количеств полисорбата-20 и полисорбата-80, г/мл

Полисорбат-20	Полисорбат-80				
		0%	0,25%	0,5%	0,75%
	0%		Образец 1 0,12 ± 0,007	Образец 2 0,12 ± 0,02	Образец 3 0,10 ± 0,01
	0,25%	Образец 4 0,11 ± 0,005	Образец 5 0,09 ± 0,02	Образец 6 0,11 ± 0,02	Образец 7 0,10 ± 0,02
	0,5%	Образец 8 0,10 ± 0,008	Образец 9 0,09 ± 0,003	Образец 10 0,09 ± 0,007	Образец 11 0,08 ± 0,009
	0,75%	Образец 12 0,09 ± 0,008	Образец 13 0,09 ± 0,01	Образец 14 0,11 ± 0,02	Образец 15 0,09 ± 0,02

полученных результатов от 0,11 г/мл до 0,12 г/мл), для образца 8 – 0,10 ± 0,008 г/мл (от 0,09 г/мл до 0,11 г/мл), для образца 12 – 0,09 ± 0,008 г/мл (0,08–0,10 г/мл).

Наименьшие средние значения плотности пены медицинской наблюдали для образца 11 – 0,07 ± 0,009 г/мл. Данный образец был белым, непрозрачным, легким, не обладал текучестью, внешне был однородным без видимых пузырей. Подобными внешними характеристиками обладали и образцы 13 и 15, однако среднее значение их плотности было выше – 0,09 ± 0,013 и 0,09 ± 0,016 г/мл соответственно. Тем не менее достоверно их значения не отличались от образца 11 ($p = 0,05$ и $0,08$ соответственно).

Для остальных образцов среднее значение плотности составляло 0,09 г/мл, за исключением образцов 6 и 14 – 0,11 ± 0,022 и 0,11 ± 0,017 г/мл соответственно (в сравнении с образцом 11 $p < 0,05$).

После проведения дополнительных повторений исследования плотности образцов 11, 13, 15, необходимых для получения рассчитанного минимального количества попыток, достоверные различия выявлены между плотностью образцов 11

и 13 ($p = 0,03$), 11 и 15 ($p = 0,04$), но между образцами 13 и 15 достоверных различий не выявлено ($p = 0,92$).

Средние значения из 6 повторений исследования объема оседания пены медицинской на основе алюминия хлорида за 30 мин при добавлении различного количества полисорбатов для образцов 1–15 приведены в таблице 4.

При изучении объема оседания пены медицинской кровоостанавливающего действия на основе алюминия хлорида выявили, что объем лекарственного препарата через 30 мин эксперимента изменялся для различных образцов в диапазоне от 0,5 до 8 мл. В первые 5 мин уровень пены более чем на 1 мл опускался в образцах 1, 2, 3, 13 и 14.

Определено, что наиболее неустойчивым является образец 1 (полисорбат-80 0,25%). Средний объем оседания был равен $4,83 \pm 2,21$ мл. Наибольшей устойчивостью обладали образцы пены медицинской при использовании в качестве вспомогательных веществ полисорбата-20 в концентрации 0,5% и 0,75% (средний объем оседания $1,08 \pm 0,49$ мл и $1,08 \pm 0,38$ мл соответственно).

Таблица 4. – Объем оседания пены медицинской кровоостанавливающего действия на основе алюминия хлорида за 30 мин при добавлении различных количеств полисорбата-20 и полисорбата-80, мл

Полисорбат-20	Полисорбат-80				
		0%	0,25%	0,5%	0,75%
	0%		Образец 1 4,83 ± 2,21	Образец 2 1,83 ± 0,26	Образец 3 2,33 ± 0,75
	0,25%	Образец 4 1,33 ± 0,52	Образец 5 1,75 ± 0,76	Образец 6 1,75 ± 0,76	Образец 7 1,83 ± 0,75
	0,5%	Образец 8 1,08 ± 0,49	Образец 9 1,42 ± 0,92	Образец 10 1,42 ± 0,92	Образец 11 2,67 ± 0,52
	0,75%	Образец 12 1,08 ± 0,38	Образец 13 2,25 ± 1,29	Образец 14 2,67 ± 1,63	Образец 15 1,17 ± 0,26

При исследовании времени стекания по гладкой вертикальной поверхности пены медицинской выявлено, что все образцы через 2 мин оставались на одном месте до полного разрушения пены и превращения ее в жидкость.

Для дальнейшего исследования в эксперименте *in vivo* отобраны следующие образцы:

- 1 (полисорбат-80 0,25%) как обладающий наибольшей плотностью ($0,12 \pm 0,007$ г/мл) и наибольшим объемом оседания ($4,83 \pm 2,21$ мл);

- 5, имеющий средние результаты по исследуемым технологическим свойствам ($0,09 \pm 0,02$ г/мл и $1,75 \pm 0,76$ мл соответственно);

- 11, обладающий наименьшей плотностью ($0,08 \pm 0,008$ г/мл), но промежуточным результатом в исследовании объема оседания ($2,67 \pm 0,52$ мл);

- 12 в качестве одного из самых стабильных ($1,08 \pm 0,38$ мл), но с промежуточным показателем плотности ($0,09 \pm 0,008$ г/мл).

Достижение гемостаза с использованием образца 1 при моделировании паренхиматозного кровотечения показало, что при применении в качестве вспомогательного вещества только полисорбата-80 в концентрации 0,25% гемостатический эффект на горизонтальной поверхности в данной группе проявлялся в диапазоне 25,0–60,0 с (среднее время – 45,5 с). После выведения животных из эксперимента у трех из четырех крыс были обнаружены по 3–4 спайки. Налет фибрина присутствовал у трех животных, при этом у двух он выходил за пределы раны печени. Воспалительный процесс развился у одной крысы, а у другой отмечено разрастание соединительной ткани по типу цирроза. Активность у всех животных оставалась в пределах нормы, признаков рецидива кровотечения не обнаружено. Общий показатель послеоперационных осложнений был равен 3,00 баллам.

При применении образца 5 время достижения гемостаза находилось в пределах 20,0–43,0 с, среднее значение – 32,0 с. Спаечный процесс развился у одного животного, налет фибрина, выходящий за пределы раны, также был обнаружен лишь у одной крысы. Признаков воспаления, рецидива кровотечения не отмечено. Наблюдали зону утолщения капсулы пе-

чени в области нанесения лекарственного препарата. Активность оставалась в норме. Общий показатель послеоперационных осложнений – 0,75 баллов.

Остановка поверхностного кровотечения при использовании образца 11 происходила в период времени от 22,0 до 45,0 с. Четвертой крысе была нанесена более глубокая и обширная рана. Гемостаз у нее был достигнут за 65,0 с, но результат исключен в связи с несоответствием размера раны данному исследованию. Среднее время достижения паренхиматозного стаза – 32,3 с. Из всех исследуемых образцов указанный был внешне самым плотным, не стекающим при нанесении на вертикальную поверхность печени. Одна из крыс умерла утром на 3 сутки. Однако причиной смерти стала непроходимость кишки – к лекарственному препарату летальный исход отношения не имел: спаек, воспаления и фибрина обнаружено не было. У двух из трех оставшихся крыс было обнаружено по 1 спайке, также как и налет фибрина в области раны. Признаки воспаления и рецидива кровотечения не обнаружены. Как и в случае образца 5, отмечено утолщение капсулы в зоне нанесения ПМКД, однако выраженность его была минимальной. Общий показатель послеоперационных осложнений был равен 1,00 баллу.

С помощью образца 12 остановка кровотечения происходила за 25,0–48,0 с. Среднее время гемостаза – 36,5 с. Спаечный процесс развился у двух крыс из четырех, воспаления и признаков рецидива кровотечения не было обнаружено. Налет фибрина в области раны печени отмечен у одного животного. Общий показатель послеоперационных осложнений – 0,75.

При изучении условий производства пены медицинской кровоостанавливающего действия на основе алюминия хлорида отмечено, что растворение фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ происходит при комнатной температуре, без дополнительного нагревания. Для смешивания вязких жидкостей с водой и растворения большого количества алюминия хлорида необходимо перемешивание умеренной интенсивности для предотвращения образования избыточной пены на поверхности жидкости. Имело значение также использование алюминия хлорида гидрата или безводного. При рас-

творении безводной субстанции (количество рассчитывали с учетом отсутствия гидратированной воды для сохранения концентрации 10%, используемой нами в предыдущем эксперименте) наблюдали активную эндотермическую реакцию с выделением пара. Исследование внешних изменений пены медицинской при стоянии в пластмассовом флаконе в ящике, не допускающем проникновение света, показало стабильность состава на протяжении 1, 2, 3, 6, 12 часов.

В результате изучения плотности пены медицинской кровоостанавливающего действия на основе алюминия хлорида установлено, что чем меньше значение данного параметра, тем внешне пена более однородная. В таких образцах отсутствует текучесть, они хорошо адсорбируются на поверхности, на которую нанесены.

Полученные результаты исследования скорости оседания пены медицинской кровоостанавливающего действия на основе алюминия хлорида показали, что все образцы сохраняют стабильность в течение времени, необходимого для оказания гемостатического эффекта. В диапазоне концентраций полисорбата-80 от 0% до 0,75% при увеличении концентрации полисорбата-20 устойчивость лекарственного препарата увеличивается. Исключение – образец, содержащий 0,5% полисорбата-20 и 0,75% полисорбата-80, однако и его устойчивости достаточно для оказания гемостатического эффекта в срок меньше минуты, что и было доказано в эксперименте *in vivo*.

Моделирование паренхиматозного кровотечения на печени крыс показало, что статистически значимой разницы между временем достижения гемостаза в исследуемых группах нет. Значительное количество послеоперационных осложнений характерно для образца 1, в отличие от остальных исследуемых составов.

Работа выполнялась в рамках гранта БРФФИ «Наука-М» 2022 (договор № M22M-029).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что добавление различных количеств полисорбата-20 и полисорбата-80 оказывает влияние на такие технологические параметры пены медицинской, как плотность и объем оседания.

Выявлено, что использование образцов пены медицинской кровоостанавливающего действия на основе алюминия хлорида с достоверно различающимися технологическими свойствами в эксперименте *in vivo* не влияет на время достижения гемостаза и степень послеоперационных осложнений.

На основе результатов исследования определен состав пенообразователей пены медицинской кровоостанавливающего действия на основе алюминия хлорида: полисорбат-80 0,75% и полисорбат-20 0,5%. Данный состав характеризуется удобством применения; способностью осуществлять гемостаз на вертикальных поверхностях печени не стекая; отсутствием многих послеоперационных осложнений. Он имел самое низкое значение плотности – $0,07 \pm 0,008$ г/мл и промежуточный показатель скорости оседания – $2,67 \pm 0,52$ мл.

SUMMARY

V. A. Malatok, S. E. Rzhessky DETERMINATION OF MEDICAL HEMOSTATIC FOAM EXCIPIENTS BASED ON ALUMINUM CHLORIDE

The aim of this study was to determine composition and amounts of medical hemostatic foam excipients based on aluminum chloride. Polysorbate-20 and Polysorbate-80 were studied as excipients which were added to medical foam in various combinations. At the first stage technological parameters of various samples (density, sedimentation volume, and draining time on a smooth vertical surface) were studied. It was found that while adding of 0,25% polysorbate-80 to medical foam the samples had the highest density (mean value – $0,12 \pm 0,007$ g/ml) and the lowest stability (average sedimentation volume – $4,83 \pm 2,21$ ml). When using a combination of polysorbate-20 0,25%, and polysorbate-80 0,25% medical foam had average results in terms of technological properties (density – $0,09 \pm 0,022$ g/ml; sedimentation volume – $1,75 \pm 0,76$ ml). Foam samples with polysorbate-20 0,5% and polysorbate-80 0,75% had the lowest density ($0,07 \pm 0,008$ g/ml) but average sedimentation volume ($2,67 \pm 0,52$ ml). The use of polysorbate-20 at a concentration of 0,75% gave one of the most stable foams

(1,08 ± 0,38 ml) but with intermediate density (0,09 ± 0,008 g/ml).

At the second stage the samples selected were studied by parenchymal bleeding modeling in the liver of rats followed by studying the degree of postoperative complications. The average time to achieve hemostasis for samples was from 32,0 to 45,05 s. An overall indicator of postoperative complications with adding only 0,25% polysorbate-80 was 3,00 points, for other samples it was 1,00 and lower.

Combination of polysorbate-20 0,5% and polysorbate-80 0,75% was chosen as excipients because of its best technological properties and being able to perform parenchymal bleeding hemostasis in short terms and having relative safety.

Keywords: medical foam, parenchymal bleeding, aluminum chloride, polysorbates, hemostasis.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ураков, А. В. Метод стопроцентного гемостаза / А. В. Ураков // Креативная хирургия и онкология. – 2020. – Т. 10, № 4. – С. 270–274.
2. A multicentre, randomized clinical trial comparing the Veriset™ haemostatic patch with fibrin sealant for the management of bleeding during hepatic surgery / R. Öllinger [et al.] // HPB. – 2013. – Vol. 15, N 7. – P. 548–558.
3. Пахлеваян, В. Г. Гемостаз в хирургии паренхиматозных органов брюшной полости. Обзор литературы / В. Г. Пахлеваян, С. А. Колесников // Вестн. хирург. гастроэнтерологии. – 2015. – № 1/2. – С. 50–56.
4. Местные гемостатические средства и пути их совершенствования / Е. В. Будко [и др.]. – Рос. медико-биол. вестн. им. акад. И. П. Павлова. – 2019. – Т. 27, № 2. – С. 274–285.
5. Новицкая, В. А. Лекарственные препараты группы средства герметизации тканей на фармацевтическом рынке Республики Беларусь / В. А. Новицкая, С. Э. Ржеусский // Вестн. Витебского гос. мед. ун-та. – 2021. – Т. 20, № 4. – С. 67–74.
6. Исследование мнения врачей-хирургов об использовании гемостатических аппликационных материалов / Г. А. Бондарев [и др.] // Хирургия. Журн. им. Н. И. Пирогова. – 2020. – № 8. – С. 61–68.
7. Кобелевская, Н. В. Современные аспекты лекарственной гемостатической терапии / Н. В. Кобелевская // Вестн. последиplomного мед. образования. – 2014. – № 2. – С. 5–9.

8. Peng, H. T. Hemostatic agents for prehospital hemorrhage control: a narrative review / H. T. Peng // Milit. Med. Research. – 2020. – Vol. 7, N 13.

9. Молоток, В. А. Фармацевтическая разработка пены медицинской кровоостанавливающего действия / В. А. Молоток, С. Э. Ржеусский // Вестн. фармации. – 2021. – № 4. – С. 22–25.

10. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1 / под ред. А. Н. Миронова. – Москва: Гриф и К, 2013. – 944 с.

11. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of the European Union of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes [Electronic resource]. – Mode of access: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:276:0033:0079:en:PDF>. – Date of access: 02.01.2022.

REFERENCES

1. Urakov AV. 100% hemostasis method. Kreativnaia khirurgiia i onkologiia. 2020;10(4):270–4. doi: 10.24060/2076-3093-2020-10-4-270-274. (In Russ.)
2. Öllinger R, Mihaljevic AL, Schuhmacher C, Bektas H, Vondran FWR, Kleine M et al. A multicentre, randomized clinical trial comparing the Veriset™ haemostatic patch with fibrin sealant for the management of bleeding during hepatic surgery. HPB (Oxford). 2013;15(7):548–58. doi: 10.1111/hpb.12009
3. Pakhlevanian VG, Kolesnikov SA. Hemostasis in surgery of parenchymal organs of the abdominal cavity. Literature review. Vestn khirurg gastroenterologii. 2015;(1-2):50–6. (In Russ.)
4. Budko EV, Chernikova DA, Iampol'skii LM, Iatsiuk VIa. Local hemostatic agents and ways to improve them. Ros mediko-biol vestn im akad IP Pavlova. 2019;27(2):274–85. doi: 10.23888/PAVLOVJ2019272274-285. (In Russ.)
5. Novitskaia VA, Rzhеusskii SE. Medicinal products of the tissue sealing group on the pharmaceutical market of the Republic of Belarus. Vestn Vitebskogo gos med un-ta. 2021;20(4):67–74. doi: 10.22263/2312-4156.2021.4.67. (In Russ.)
6. Bondarev GA, Lipatov VA, Lazarenko SV, Severinov DA, Saakian AR. Study of the opinion of surgeons on the use of hemostatic application materials. Khirurgiia. Zhurn im NI Pirogova. 2020;(8):61–8. doi: 10.17116/hirurgiia202008161. (In Russ.)
7. Koblevskaia NV. Modern aspects of drug hemostatic therapy. Vestn poslediplomnogo med obrazovaniia. 2014;(2):5–9. (In Russ.)
8. Peng HT. Hemostatic agents for prehos-

pital hemorrhage control: a narrative review. Mil Med Res. 2020;7(13). doi: 10.1186/s40779-020-00241-z

9. Molotok VA, Rzhesskii SE. Pharmaceutical development of medical hemostatic foam. Vestn farmatsii. 2021;(4):22–5. doi: 10.52540/2074-9457.2021.4.22. (In Russ.)

10. Mironov AN, redaktor. Guidelines for conducting preclinical studies of medicinal products. Ch. 1. Moskva, RF: Grif i K; 2013. 944 s. (In Russ.)

11. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of the European Union of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes [Elec-

tronic resource]. Mode of access: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:276:0033:0079:en:PDF>. Date of access: 02.01.2022

Адрес для корреспонденции:

210009, Республика Беларусь,
г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,
УО «Витебский государственный ордена
Дружбы народов медицинский университет»,
кафедра менеджмента и маркетинга фармации,
тел. +375333104731,
e-mail: veronikanovitskaya1998@gmail.com,
Молоток В.А.

Поступила 23.09.2022 г.