

УДК 615.454.2:543:866:617.33

<https://doi.org/10.24959/sphhcj.20.182>

В. О. ТАРАСЕНКО

Українська військово-медична академія, Україна

## ДОСЛІДЖЕННЯ КІНЕТИКИ ВИВІЛЬНЕННЯ АКТИВНИХ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ІНГРЕДІЄНТІВ ІЗ ПЛІВКОУТВОРЮВАЛЬНОГО АЕРОЗОЛЮ МЕТОДОМ *IN VITRO*

**Мета:** проведення фармакокінетичних досліджень методом діалізу крізь напівпроникну мембрану з вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів із розробленого аерозолю антибактеріальної, протизапальної та знеболювальної дії з офлоксацином, мірамістином і анестезином під умовною назвою «АМО-золь» для лікування першої фази ранового процесу.

**Матеріали та методи:** використовувались активні фармацевтичні інгредієнти: офлоксацин, анестезин, мірамістин, а також допоміжні речовини: натрій-карбоксиметилцелюлоза, метилцелюлоза, полівініловий спирт, полівінілпіролідон, пропіленгліколь, гліцерин, поліетиленоксид-400, спирт етиловий, кислота лимонна моногідрат, хладон-134а. Визначення кінетичних параметрів лікарського засобу проводили методом діалізу крізь напівпроникну мембрану. Для цього застосовували камеру, що складалася з двох циліндрів діаметром 50 та 70 мм кожен. Кінетичні властивості зразків вивчали за допомогою біологічної мембрани (знежирена кишка) при температурі  $(34 \pm 1)^\circ\text{C}$ .

**Результати дослідження.** Проведено кінетичні дослідження методом діалізу крізь напівпроникну мембрану з вивільнення активних речовин із досліджуваного лікарського засобу (аерозоль) з метою устанавлення фармакокінетичних показників (швидкість реакції вивільнення, константа швидкості і період напіввивільнення). Установлено, що вивільнення офлоксацину, анестезину та мірамістину з аерозолу підпорядковується кінетичному рівнянню першого порядку. Розрахунки періоду напіввивільнення показали, що цей показник для анестезину зростає від 127,85 до 8783,27 с, для мірамістину – від 182,37 до 1985,67 с, для офлоксацину – від 315 до 2924,05 с. Отримані результати свідчать про те, що при збільшенні періоду напіввивільнення зменшується швидкість процесу елімінації. В результаті експериментальних досліджень кінетичних параметрів лікарського засобу та аналізу отриманих даних устанавлено, що з аерозолу вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів спочатку проходить повільно, з часом прискорюється.

**Висновки.** З урахуванням впливу фармацевтичних і біологічних змінних чинників на ступінь ефективності лікарських засобів результати досліджень фармакокінетичних показників можуть бути використані як основа для розробки аерозолу антибактеріальної, протизапальної та знеболювальної дії з офлоксацином, мірамістином і анестезином під умовною назвою «АМО-золь» для лікування гнійно-запальної фази ранового процесу.

**Ключові слова:** лікарський засіб; кінетичні дослідження; рановий процес; аерозоль; офлоксацин; мірамістин; анестезин.

V. O. TARASENKO

Ukrainian Military Medical Academy, Ukraine

### THE STUDY OF RELEASE KINETICS OF ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENTS FROM A FILM-FORMING AEROSOL USING THE *IN VITRO* METHOD

**Aim.** To conduct the pharmacokinetic studies by dialysis through a semi-permeable membrane relative to the release of active pharmaceutical ingredients from the aerosol having the antibacterial, anti-inflammatory and analgesic effects with ofloxacin, miramistin and anesthesin under the conditional name "AMO-sol" for the treatment of the purulent-inflammatory phase of the wound process.

**Materials and methods.** When conducting the experimental studies the authors used such active pharmaceutical ingredients as ofloxacin, anesthesin, miramistin, as well as excipients – sodium carboxymethyl cellulose, methyl cellulose, polyvinyl alcohol, polyvinyl pyrrolidone, propylene glycol, glycerin, polyethylene oxide-400, ethyl alcohol, citric acid monohydrate, chladon-134a. The kinetic parameters of the drug were determined by dialysis through a semi-permeable membrane. For this purpose, a chamber, which consisted of two cylinders with a diameter of 50 and 70 mm each, respectively, was used. The kinetic properties of the samples were studied using a biological membrane (degreased intestine) at a temperature of  $(34 \pm 1)^\circ\text{C}$ .

**Results.** The kinetic studies were performed by dialysis through a semi-permeable membrane to release active substances from the medicinal product (aerosol) studied in order to determine pharmacokinetic parameters (the release reaction rate, the rate constant and half-life). The half-life calculations have shown that this indicator for anesthesin grows from 127.85 s to 8783.27 s, for miramistin – from 182.37 s to 1985.67 s, for ofloxacin – from 315 s to 2924.05 s. The results obtained indicate that with an increase in the half-life the rate of the elimination process decreases. As a result of the experimental studies of the kinetic parameters of the drug and the analysis of the data obtained it has been found that the release of

active pharmaceutical ingredients from the aerosol is slow at first, while over time their release from the drug increases.

**Conclusions.** Taking into account the impact of pharmaceutical and biological variable factors on the degree of effectiveness of drugs the results of our studies of pharmacokinetic parameters can be used as the basis for the development of an aerosol having the antibacterial, anti-inflammatory and analgesic effects with ofloxacin, miramistin and anesthesin under the conditional name "АМО-sol" for the treatment of purulent inflammatory phase of the wound process.

**Key words:** drug; kinetic studies; wound healing; aerosol; ofloxacin; miramistin; anesthesin.

В. А. ТАРАСЕНКО

Українська військово-медична академія, Україна

#### ИССЛЕДОВАНИЕ КИНЕТИКИ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ АКТИВНЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ИНГРЕДИЕНТОВ С ПЛЕНКООБРАЗУЮЩЕГО АЭРОЗОЛЯ МЕТОДОМ *IN VITRO*

**Цель:** проведение фармакокинетических исследований методом диализа через полупроницаемую мембрану по высвобождению активных фармацевтических ингредиентов с разработанного аэрозоля антибактериального, противовоспалительного и обезболивающего действия с офлоксацином, мирамистином и анестезином под условным названием «АМО-золь» для лечения гнойно-воспалительной фазы раневого процесса.

**Материалы и методы:** использовались активные фармацевтические ингредиенты: офлоксацин, анестезин, мирамистин, а также вспомогательные вещества: натрий-карбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, поливиниловый спирт, поливинилпирролидон, пропиленгликоль, глицерин, полиэтиленоксид-400, спирт этиловый, кислота лимонная моногидрат, хладон-134а. Определение кинетических параметров лекарственного средства проводили методом диализа через полупроницаемую мембрану. Для этого применяли камеру, которая состояла из двух цилиндров диаметром 50 и 70 мм каждый. Кинетические свойства образцов изучали с помощью биологической мембраны (обезжиренная кишка) при температуре  $(34 \pm 1) ^\circ\text{C}$ .

**Результаты исследования.** Проведены кинетические исследования методом диализа через полупроницаемую мембрану по высвобождению активных веществ из исследуемого лекарственного средства (аэрозоль) с целью установления фармакокинетических показателей (скорость реакции высвобождения, константа скорости и период полувыведения). Расчеты периода полувыведения показали, что этот показатель для анестезина растет от 127,85 до 8783,27 с, для мирамистина – от 182,37 до 1985,67 с, для офлоксацина – от 315 до 2924,05 с. Полученные результаты свидетельствуют о том, что при увеличении периода полувыведения уменьшается скорость процесса элиминации. В результате экспериментальных исследований кинетических параметров лекарственного средства и анализа полученных данных установлено, что высвобождение активных фармацевтических ингредиентов с аэрозоля сначала идет медленно, со временем убыстряется.

**Выводы.** С учетом влияния фармацевтических и биологических переменных факторов на степень эффективности лекарственных средств результаты исследований фармакокинетических показателей могут быть использованы в качестве основы для разработки аэрозоля антибактериального, противовоспалительного и обезболивающего действия с офлоксацином, мирамистином и анестезином под условным названием «АМО-золь» для лечения гнойно-воспалительной фазы раневого процесса.

**Ключевые слова:** лекарственное средство; кинетические исследования; раневой процесс; аэрозоль; офлоксацин; мирамистин; анестезин.

**Постанова проблеми.** Фармакокінетика відіграє значну роль у фармації. Дослідження залежності швидкості реакції від різних чинників дає можливість інтенсифікувати технологічні процеси виготовлення лікарських засобів (ЛЗ). Фармакокінетичні дослідження, пов'язані з вивченням швидкості усмоктування і виведення ЛЗ із організму, дозволяють інтерпретувати механізми їх фізіологічної дії [1, 2]. Кінетичний процес розпочинається з вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) із фармацевтичної системи (аерозоль), далі – усмоктування та дифундування АФІ до поверхні усмоктування – ранової поверхні. Сам процес абсорбції також є дифузійним

і залежить від багатьох чинників: кількості, властивостей та фізичного стану активної речовини, загального складу та властивостей аерозолю, а також технологічних чинників і фізіологічного стану поверхні усмоктування (перша стадія ранового процесу).

Тому важливим є вивчення впливу фармакокінетичних параметрів на швидкість розкладу АФІ, що дозволяє науково обґрунтувати і визначити терміни придатності ЛЗ, знайти чинники, які сприяють його стійкості, обрати раціональну технологію виготовлення.

Для вивчення фармакокінетичних параметрів ЛЗ використовували метод *in vitro*, який характеризує повноту вивільнення

активних речовин із лікарської форми (ЛФ) у модельну рідину і живильне середовище, в кров або тканини. Методами *in vitro* установлювали порядок кінетичної реакції для вибору моделі визначення фармакокінетичних параметрів методом *in vivo* [4, 6].

**Аналіз останніх досліджень і публікацій.** Фармакотерапевтичний ефект ЛЗ для лікування гнійно-запальних процесів суттєво залежить від фармакокінетичних параметрів (швидкість реакції вивільнення лікарської речовини, константа швидкості і період напіввивільнення) [3, 4]. Новий погляд на фармакокінетичний процес сформульований у вигляді біофармацевтичної концепції, що ґрунтується на підставі результатів низки досліджень, які переконливо демонструють вплив змінних фармацевтичних і біологічних чинників на прояв терапевтичної ефективності ліків. Згідно з концепцією до змінних фармацевтичних чинників відносять хімічний та фізичний стан активних інгредієнтів, природу та кількість допоміжних речовин, вид лікарської форми та шляхи введення ліків і технологічні операції, які обов'язково враховуються при формуванні складу (етап фармацевтичної розробки) та виробництві лікарських препаратів [5, 6].

У працях деяких авторів дослідження фармакокінетичних параметрів ЛЗ (метод *in vitro*) є проміжними результатами (доклінічні дослідження), що покладені в основу розробки м'яких лікарських засобів [1, 7].

**Виділення не вирішених раніше частин загальної проблеми.** Кінетичні закони хімічних процесів лежать в основі оптимізації пошуку АФІ, дають можливість вивчати реакційну здатність, установлювати механізми хімічної взаємодії, зокрема і між компонентами основи [3, 4]. Раціонально підібрані компоненти основи можуть посилити терапевтичну активність АФІ, сприяти або перешкоджати її вивільненню й усмоктуванню, посилювати або послаблювати її фармакологічну дію, впливати на біодоступність, виявлення різноманітних побічних ефектів, визначати дію препарату [2].

**Формулювання цілей статті.** Метою нашого дослідження стало проведення фармакокінетичних досліджень методом діалізу крізь напівпроникну мембрану з вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів

із розробленого аерозолі антибактеріальної, протизапальної та знеболювальної дії з офлоксацином, мірамістином і анестезином під умовною назвою «АМО-золь» для лікування гнійно-запальної фази ранового процесу.

При проведенні експериментальних досліджень авторами використані активні фармацевтичні інгредієнти: офлоксацин, анестезин, мірамістин [3], а також допоміжні речовини: натрій-карбоксиметилцелюлоза, метилцелюлоза, полівініловий спирт, полівінілпіролідон, пропіленгліколь, гліцерин, поліетиленоксид-400, спирт етиловий, кислота лимонна моногідрат, хлорид-134а [5, 7].

Визначення кінетичних параметрів ЛЗ проводили методом діалізу крізь напівпроникну мембрану. Для цього застосовували камеру, яка складалася з двох циліндрів діаметром 50 та 70 мм кожен [9, 10]. Кінетичні властивості зразків вивчали за допомогою біологічної мембрани (знежирена кишка) при температурі  $(34 \pm 1)^\circ\text{C}$ .

Для визначення кінетичних параметрів ЛЗ з одного боку діалізної біологічної мембрани рівномірним шаром поміщали наважку досліджуваного зразка (гелю близько 5 г). Внутрішній циліндр разом зі зразком поміщали до діалізної камери, в яку заздалегідь наливали певну кількість води. Постійну температуру підтримували за допомогою спірального теплообмінника, зв'язаного з ультратермостатом УТ-15. Камеру поміщали між трубами теплообмінника і всю систему закривали в спеціальну коробку з пінопласту, що забезпечувало термоізоляцію. Масу внутрішніх циліндрів вимірювали через певні проміжки часу до постійної маси на аналітичних вагах із точністю до  $\pm 0,01$  г. Після відбору проб (10 мл) періодично об'єм води у діалізній камері доводили до початкового рівня (50 мл) і нові проби брали через 60, 120, 240, 480, 720 та 1440 хв. Визначення АФІ проводили відповідно до *Ph. Eur* методом ВЕРХ [9].

Дослідження проводили на п'яти серіях (по п'ять зразків у кожній). Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою пакета Statistica 6.0 (StatSoft Inc., USA). Результати вважались статистично достовірними при  $P < 0,05$  [8].

Таблиця 1

**КІЛЬКІСТЬ ВИВІЛЬНЕНИХ АФІ З АМО-ЗОЛЮ ЗАЛЕЖНО ВІД ЧАСУ  
(СЕРІЯ 060218) ( $\bar{x} \pm SE$ ,  $P < 0,05$ )**

Номер зразка	Концентрація вивільненої речовини (%) через, хв			
	30	60	180	360
<b>Анестезин</b>				
1	12,93	15,86	21,31	27,11
2	13,03	15,88	21,32	27,16
3	13,07	15,89	21,31	27,15
4	13,11	15,85	21,27	27,16
5	13,11	15,86	21,30	27,15
$\bar{X} \pm \Delta\bar{X}$	$13,18 \pm 0,07$	$15,86 \pm 0,02$	$21,28 \pm 0,02$	$27,17 \pm 0,02$
<b>Мірамістин</b>				
1	7,21	9,65	13,21	18,16
2	7,33	9,72	13,27	18,22
3	7,14	9,67	13,28	18,19
4	7,30	9,68	13,22	18,23
5	7,28	9,70	13,26	18,18
$\bar{X} \pm \Delta\bar{X}$	$7,26 \pm 0,02$	$9,70 \pm 0,03$	$13,25 \pm 0,03$	$18,19 \pm 0,02$
<b>Офлоксацин</b>				
1	5,20	8,90	10,01	16,23
2	5,23	8,88	10,34	16,30
3	5,25	8,83	10,55	16,28
4	5,28	8,87	10,49	16,24
5	5,22	8,86	10,52	16,27
$\bar{X} \pm \Delta\bar{X}$	$5,22 \pm 0,03$	$8,84 \pm 0,03$	$10,38 \pm 0,01$	$16,27 \pm 0,03$

**Викладення основного матеріалу дослідження.** Визначення кінетичних параметрів опрацьованого ЛЗ проводили методом діалізу крізь напівпроникну мембрану. Результати експериментальних досліджень кінетичних параметрів аерозолі наведено в табл. 1.

На підставі даних, наведених у табл. 1, будували графічну залежність вивільненої

лікарської речовини від часу в логарифмічному масштабі (lg %).

Отримані результати свідчать про те, що вивільнення офлоксацину, анестезину та мірамістину з аерозолі підпорядковується кінетичному рівнянню першого порядку (рис.).

За нахилом ліній на рисунку вирахували швидкість реакції вивільнення АФІ, яка

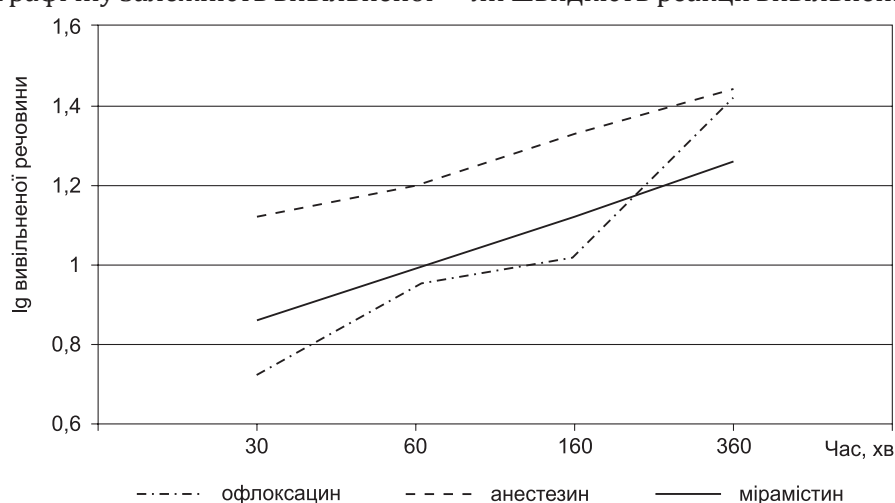


Рис. Кінетична залежність вивільнення АФІ з АМО-золі

Таблиця 2

**ШВИДКІСТЬ РЕАКЦІЇ ВИВІЛЬНЕННЯ АФІ ( $x \pm SE, P < 0,05$ )**

АФІ		
Анестезин	Мірамістин	Офлоксацин
$K_{BA1} = 4,44 \cdot 10^{-5} \text{ c}^{-1}$	$K_{BM1} = 7,22 \cdot 10^{-5} \text{ c}^{-1}$	$K_{BO1} = 1,28 \cdot 10^{-4} \text{ c}^{-1}$
$K_{BA2} = 1,81 \cdot 10^{-5} \text{ c}^{-1}$	$K_{BM2} = 1,81 \cdot 10^{-5} \text{ c}^{-1}$	$K_{BO2} = 9,72 \cdot 10^{-6} \text{ c}^{-1}$
$K_{BA3} = 1,02 \cdot 10^{-5} \text{ c}^{-1}$	$K_{BM3} = 1,29 \cdot 10^{-5} \text{ c}^{-1}$	$K_{BO3} = 2,22 \cdot 10^{-5} \text{ c}^{-1}$

Таблиця 3

**ПАРАМЕТРИ КОНСТАНТИ ШВИДКОСТІ ВИВІЛЬНЕННЯ ДЛЯ АФІ ( $x \pm SE, P < 0,05$ )**

АФІ		
Анестезин	Мірамістин	Офлоксацин
$K_{A1} = 5,42 \cdot 10^{-3} \text{ c}^{-1}$	$K_{M1} = 3,80 \cdot 10^{-3} \text{ c}^{-1}$	$K_{O1} = 2,20 \cdot 10^{-3} \text{ c}^{-1}$
$K_{A2} = 3,21 \cdot 10^{-4} \text{ c}^{-1}$	$K_{M2} = 1,19 \cdot 10^{-3} \text{ c}^{-1}$	$K_{O2} = 1,20 \cdot 10^{-3} \text{ c}^{-1}$
$K_{A3} = 1,34 \cdot 10^{-4} \text{ c}^{-1}$	$K_{M3} = 6,65 \cdot 10^{-4} \text{ c}^{-1}$	$K_{O3} = 4,29 \cdot 10^{-4} \text{ c}^{-1}$
$K_{A4} = 7,89 \cdot 10^{-5} \text{ c}^{-1}$	$K_{M4} = 3,49 \cdot 10^{-4} \text{ c}^{-1}$	$K_{O4} = 2,37 \cdot 10^{-4} \text{ c}^{-1}$

зводиться до визначення константи швидкості вивільнення.

Швидкість реакції вивільнення АФІ, яку визначали за формулою (1):

$$K_B = \frac{\lg C_{(1)} - \lg C_{(2)}}{t_2 - t_1},$$

де  $K_B$  – швидкість реакції вивільнення ЛР,  $\text{c}^{-1}$ ;  $C_{(1)}$ ,  $C_{(2)}$  – концентрація вивільненої речовини за час  $t_1$ ,  $t_2$  і  $t_2$ ,  $t_3$ ;  $t_1$ ,  $t_2$  – с.

Для АФІ швидкість реакції вивільнення дорівнює (табл. 2).

Після встановлення швидкості реакції вивільнення АФІ визначали константу швидкості за формулою (2):

$$k = \frac{2,303}{t} \lg \frac{C_0}{C},$$

де  $k$  – константа швидкості реакції;  $t$  – с;  $C_0$  – початкова концентрація (%) АФІ;  $C$  – концентрація (%) вивільненої АФІ через час  $t$ .

Для анестезину, мірамістину та офлоксацину параметр константи швидкості вивільнення з опрацьованих ЛЗ у часі має такі відповідні значення (табл. 3).

Виходячи із розрахунків можна стверджувати, що константа швидкості вивільнення при температурі 310 К для анестезину зменшується від  $5,42 \cdot 10^{-3}$  до  $7,89 \cdot 10^{-5} \text{ c}^{-1}$ , для мірамістину – від  $3,80 \cdot 10^{-3}$  до  $3,49 \cdot 10^{-4} \text{ c}^{-1}$ , для офлоксацину – від  $2,20 \cdot 10^{-3}$  до  $2,37 \cdot 10^{-4} \text{ c}^{-1}$ . Це свідчить про те, що біодоступність поступово зменшується для всіх АФІ.

Другою характеристикою швидкості вивільнення речовин є час, за який концентрація речовини, що дифундує, зменшується наполовину від початкового значення – період напіввивільнення  $t_{1/2}$ .

Період напіввивільнення препарату визначали за формулою (3):

$$t_{1/2} = \frac{0,693}{k},$$

де  $t_{1/2}$  – період напіввивільнення;  $k$  – константа швидкості.

Для активних фармацевтичних інгредієнтів період напіввивільнення наведено у табл. 4.

Розрахунки показали, що період напіввивільнення для анестезину зростає від 127,85 до 8783,27 с, для мірамістину – від 182,37 до 1985,67 с, для офлоксацину – від 315 до 2924,05 с. Отримані результати свідчать про те, що при збільшенні періоду напіввивільнення зменшується швидкість процесу елімінації.

Таблиця 4

**ЗНАЧЕННЯ ПЕРІОДУ НАПІВВИВІЛЬНЕННЯ ДЛЯ АФІ ( $x \pm SE, P < 0,05$ )**

АФІ		
Анестезин	Мірамістин	Офлоксацин
$t_{1/2,1} = 127,85 \text{ c}$	$t_{1/2,1} = 182,37 \text{ c}$	$t_{1/2,1} = 315,00 \text{ c}$
$t_{1/2,2} = 2158,88 \text{ c}$	$t_{1/2,2} = 582,35 \text{ c}$	$t_{1/2,2} = 577,50 \text{ c}$
$t_{1/2,3} = 5171,64 \text{ c}$	$t_{1/2,3} = 1042,11 \text{ c}$	$t_{1/2,3} = 1615,38 \text{ c}$
$t_{1/2,4} = 8783,27 \text{ c}$	$t_{1/2,4} = 1985,67 \text{ c}$	$t_{1/2,4} = 2924,05 \text{ c}$

У результаті аналізу отриманих даних встановлено, що із ЛЗ вивільнення АФІ спочатку зменшується, і з часом збільшується.

Відомо, місцеве лікування поранень має здійснюватися у такій послідовності: знеболювання, забезпечення санації та закриття ранової поверхні.

Із урахуванням зазначених вимог нами проведений аналіз фармакокінетичних показників плівкоутворювального аерозолу й встановлено, що через 30 хв експерименту першим АФІ, який вивільняється з опрацьованого ЛЗ, є анестезин, який зменшує або повністю пригнічує больову чутливість у місці нанесення. Наступним вивільняється мірамістин, який забезпечує антимікробну дію ЛЗ. В останню чергу вивільняється офлоксацин, що є антибіотиком широкого спектра дії. Наявність мірамістину та офлоксацину в складі ЛЗ обумовлена тим, що рана забруднена мікроорганізмами. Тому поетапність вивільнення антисептичного засобу та антибіотика здатна забезпечити антимікробну дію. Отже, першочергове вивільнення цих АФІ дає змогу на першому етапі лікування знизити больові відчуття та знешкодити інфекцію у вогнищі рани.

#### Перелік використаних джерел інформації

1. Auclair B., Sirois G., Ngoc A. H., Ducharme M. P. Novel pharmacokinetics modelling of transdermal nitroglycerin Auclair. *Pharmaceutical Research*. 2011. Vol. 15, № 4. P. 614-619. doi: 10.1023/a:1011942213508.
2. Abrantes C. G., Duarte D., Reis C. P. An overview of pharmaceutical excipients: safe or not safe. *Journal Pharmaceutical Science*. 2016. 105 (7). P. 2019-2026. doi: 10.1016/j.xphs.2016.03.019.
3. Atiyeh B. S., Dibo S. A., Hayek S. N. Wound cleansing, topical antiseptics and wound healing. *International Wound Journal*. 2009. Vol. 6 (6). P. 420-430. doi: 10.1111/j.1742-481X.2009.00639.x.
4. Handbook of Pharmaceutical Excipients / ed. by R. C. Rowe, P. J. Sheskey, M. E. Quinn. 6 th ed. Washington; London : The Pharm. Press, 2009. 917 p.
5. Лікарська взаємодія та безпека ліків: посібник / за ред. Л. Л. Давтян, Г. В. Загорія, Ю. В. Вороненко. Київ : Блудчий, 2011. 744 с.
6. Encyclopedia of pharmaceutical science and technology / ed. by J. Swarbrick. 4<sup>th</sup> ed. New York, 2013. 1003 p.
7. Руденко В. В. Методологічні підходи до розробки дерматологічних м'яких лікарських засобів. *Фармацевтичний журнал*. 2012. № 2. С. 65-68.
8. Минцер О. П., Угаров Б. Н., Власов В. В. Методы обработки медицинской информации : учеб. пособие. Киев : Висш. школа, 2003. 271 с.
9. European Pharmacopoeia. 4-th ed. Strasbourg: Council of Europe, 2003. 2416 p.
10. Державна фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Харків, 2015. Т. 1. С. 775-776.

#### References

1. Auclair B., Sirois G., Ngoc A. H., Ducharme M. P. (2011). Novel pharmacokinetics modelling of transdermal nitroglycerin Auclair. *Pharmaceutical Research*, 15 (4), 614-619. doi: 10.1023/a:1011942213508.
2. Abrantes, C. G., Duarte, D., Reis, C. P. (2016). An overview of pharmaceutical excipients: safe or not safe. *Journal Pharmaceutical Science*, 105 (7), 2019-2026. doi: 10.1016/j.xphs.2016.03.019.

**Висновки.** Авторами визначено параметри кінетичного процесу: швидкість реакції вивільнення АФІ, константа швидкості і період напіввивільнення. Показано, що кінетичні процеси вивільнення АФІ з аерозолу проходять за рівнянням першого порядку, що дає змогу використати в дослідях *in vivo* однокамерну фармакокінетичну модель.

Експериментально встановлено, що спочатку зменшується вивільнення АФІ з аерозолу, потім із часом збільшується; швидкість процесу вивільнення зменшується при збільшенні періоду напіввивільнення, що становить для анестезину, мірамістину та офлоксацину 8783,27, 1985,67 та 2924,05 с відповідно. Це свідчить про сповільнення фармакокінетичного процесу.

**Перспективи подальших досліджень.** Результати дослідження фармакокінетичних показників (швидкість реакції вивільнення АФІ, константа швидкості і період напіввивільнення) можуть бути використані як основа для розробки аерозолу антибактеріальної, протизапальної та знеболювальної дії з офлоксацином, мірамістином і анестезином під умовною назвою «АМО-золь» для лікування гнійно-запальної фази ранового процесу.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

3. Atiyeh, B. S., Dibo, S. A., Hayek, S. N. (2009). Wound cleansing, topical antiseptics and wound healing. *International Wound Journal*, 6 (6), 420-430. doi: 10.1111/j.1742-481X.2009.00639.x.
4. Rowe, R. C., Sheskey, P. J., Quinn, M. E. (Eds.). (2009). *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Washington; London: The Pharm. Press, 917.
5. Davtian, L. L., Zahoriia, H. V., Voronenko, Yu. V. (Eds.). (2011). *Likarska vzaiemodiia ta bezpeka likiv: posibnyk*. Kyiv: Bludchyi, 744.
6. Swarbrick, J. (Ed.). (2013). *Encyclopedia of pharmaceutical science and technology*. New York: Marcel Dekker, 1003.
7. Rudenko, V. V. (2012). *Farmatsevtichnyi zhurnal*, 2, 65-68.
8. Mintser, O. P., Ugarov, B. N., Vlasov, V. V. (2003). *Metody obrabotki meditsinskoj informatsii*. Kiev: Visshaia shkola, 271.
9. *European Pharmacopoeia* (4<sup>th</sup> ed.). (2003). Strasbourg: Council of Europe, 2416.
10. DP "Ukrains'kyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likars'kykh zasobiv". (2015). *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy*. (2<sup>nd</sup> ed.). (Vol. 1). Kharkiv, 1043.

---

*Відомості про авторів:*

**Тарасенко В. О.**, кандидатка фармацевтичних наук, доцентка, старша викладачка кафедри військової фармації, Українська військово-медична академія (<http://org/0000-0002-3614-6752>). E-mail: vika\_tarasenko83@ukr.net

*Information about authors:*

**Tarasenko V. O.**, Candidate of Pharmacy (Ph. D), associate professor, senior lecturer of the Military Pharmacy Department, Ukrainian Military Medical Academy (<http://orcid.org/0000-0002-6186-0800>). E-mail: vika\_tarasenko83@ukr.net

*Сведения об авторах:*

**Тарасенко В. А.**, кандидат фармацевтических наук, доцент, старший преподаватель кафедры военной фармации, Украинская военно-медицинская академия (<http://org/0000-0002-3614-6752>). E-mail: vika\_tarasenko83@ukr.net

Надійшла до редакції 03.02.2020 р.