

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
УКРАЇНСЬКА ФАРМАЦЕВТИЧНА АКАДЕМІЯ

На правах рукопису

ХАЛЄЄВА Олена Леонідівна

**РОЗРОБКА СКЛАДУ, ТЕХНОЛОГІЇ ТА МЕТОДІВ
ОЦІНКИ ЯКОСТІ КОМБІНОВАНОЇ МАЗІ
З АНТИМІКОТИЧНОЮ ДІЄЮ**

15.00.01 — технологія ліків

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата фармацевтичних наук

Харків—1997

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрах фармацевтичної технології і фармакології інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації та мікробіології Української фармацевтичної академії (м. Харків).

Науковий керівник — заслужений працівник охорони здоров'я України, доктор фармацевтичних наук, професор Перцев Іван Матвійович.

Консультанти:

доктор медичних наук, професор Дикий Ігор Леонідович;

доктор фармацевтичних наук, професор Яковлева Лариса Василівна.

Офіційні опоненти:

доктор фармацевтичних наук, професор Тимофеев Віктор Васильович;

кандидат фармацевтичних наук, доцент Рибачук Дмитро Васильович.

Провідна організація — Київська медична академія післядипломної освіти.

Захист відбудеться **24 06** 1997 р. о **10³⁰** годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 02.16.02 при Українській фармацевтичній академії за адресою: 310002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці Української фармацевтичної академії (310168, м. Харків, вул. Блюхера, 4).

Автореферат розісланий **23 05** 1997 р.

ВЧЕНИЙ СЕКРЕТАР СПЕЦІАЛІЗОВАНОЇ ВЧЕНОЇ РАДИ

Д 02.16.02

доктор фармацевтичних наук, професор



Дмитрієвський Д. І.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність і ступінь дослідженості теми. Останнім часом набули значного поширення захворювання на дерматомікози, які викликаються патогенними грибами. Цьому негативному процесу сприяє зниження імунітету, неповноцінне харчування, зміна реактивності організму. Боротьба з патогенними грибами ускладнюється тим, що вони дуже стійкі до висушування, впливу високих та низьких температур, а також до застосування дезинфікуючих засобів. Асортимент вітчизняних препаратів для лікування дерматомікозів дуже обмежений і не завжди відповідає вимогам щодо ефективності, біодоступності та стабільності. Одним з перспективних шляхів поліпшення фармакотерапії дерматомікозів є створення комбінованих лікарських форм у вигляді мазей, які впливають на різні ланки патогенетичного процесу.

З антигрибкових засобів заслуговують уваги солі четвертинних амонієвих основ, які мають виражену дію проти різних штамів грибів. Як протигрибковий засіб нами був обраний катамін АБ.

Зважаючи на те, що дерматомікози супроводжуються мікотичною сенсibilізацією, нами була використана десенсibilізуюча речовина - димедрол.

Для підвищення біодоступності лікарських речовин до складу мазі була введена кератолітична речовина - сечовина.

Таким чином, сполучення у мазі лікарських засобів антимікотичної, десенсibilізуючої та кератолітичної дії дозволяє одержати більш високу концентрацію лікарських речовин у місцях ураження шкіри, уникнути небажаних явищ і, тим самим, досягти бажаної терапевтичної ефективності при лікуванні дерматомікозів.

Мета та основні завдання дослідження. Розробка науково-обґрунтованого складу, технології та методів аналізу комбінованого

препарату у вигляді мазі з високою фунгіцидною активністю для лікування дерматомікозів.

Згідно з метою необхідно було вирішити наступні завдання:

- проаналізувати дані літератури про сучасні уявлення місцевого лікування грибкових захворювань;

- провести комплексні фізико-хімічні, фармакологічні та біофармацевтичні дослідження з метою створення оптимального складу комбінованого препарату у вигляді мазі для лікування дерматомікозів;

- теоретично та експериментально обґрунтувати вибір маzewої основи та технології комбінованої мазі;

- провести фізико-хімічні та структурно-механічні дослідження її властивостей;

- розробити методи контролю якості запропонованої лікарської форми;

- вивчити стабільність мазі у процесі зберігання;

- вивчити специфічну активність і біологічну нешкідливість комбінованої мазі;

- розробити необхідну нормативно-технічну документацію на комбіновану мазь /проект тимчасової фармакопейної статті та лабораторний регламент/ і подати у фармакологічний комітет МОЗ України для одержання дозволу на клінічні дослідження.

Теоретична і практична цінність дослідження та його новизна.

Вперше теоретично та експериментально обґрунтовані склад і технологія комбінованої мазі /з катаміном АБ, димедролом і сечовиною/ для лікування дерматомікозів, розроблені методи її аналізу, вивчені фізико-хімічні властивості та стабільність в процесі її зберігання.

Показана біологічна нешкідливість та висока специфічна активність комбінованої мазі, яка за фунгіцидною дією значно перевищує мазі, що випускаються промисловістю /"Ундецин", деканінова, леворінова та "Мікозолон"/.

Новизна і практична цінність роботи підтверджена розробкою проекту тимчасової фармакопейної статті та лабораторного регламенту виробництва мазі "Катавіол".

Рівень реалізації, впровадження наукових розробок. Нормативно-технічна документація на комбіновану мазь "Катавіол" для лікування дерматомікозів представлена до Фармакологічного комітету МОЗ України з метою одержання дозволу на проведення клінічних випробувань.

Апробація роботи. Основні положення дисертаційної роботи викладені і обговорені на республіканській науковій конференції "Реалізація наукових досягнень в практичній фармації" /Харків, 1991/ та міжнародній науково-технічній конференції "Розвиток технічної хімії в Україні" /Харків, 1995/.

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 8 робіт.

Зв'язок завдань досліджень з проблемним планом фармацевтичних наук. Дисертаційна робота виконана у відповідності з планом науково-дослідницьких робіт Української фармацевтичної академії /в держ. реєстрації ОІ.9.Ю.002382/ з проблеми "Фармація".

Структура та обсяг роботи. Дисертація складається із вступу, огляду літератури /розділ I/, експериментальної частини /розділи 2-5/, висновків, бібліографії та додатків. Викладена на 126 сторінках машинописного тексту, містить 18 таблиць та 9 рисунків. Бібліографічний показник включає 184 джерела літератури, з яких 31 на іноземних мовах.

Особистий внесок дисертанта у розробку наукових результатів

роботи:

- науково обгрунтовані склад та технологія комбінованої мазі з антимікотичною дією;
- розроблено методи аналізу інгредієнтів мазі;
- вивчено структурно-механічні властивості мазі та її стабільність;
- вивчено специфічну активність мазі;
- розроблена нормативно-технічна документація на комбіновану мазь "Катавіол" для лікування дерматомікозів.

Положення, що виносяться на захист:

- теоретичні та експериментальні дослідження з обгрунтування складу і технології комбінованої мазі "Катавіол" для лікування дерматомікозів;
- вивчення фізико-хімічних та структурно-механічних властивостей мазі та її стабільності;
- результати оцінки якості та загальні висновки фармакологічного вивчення мазі "Катавіол".

Методологія, методи та об'єкти дослідження. При виконанні дисертаційної роботи використовувалась методологія комплексних технологічних, фізико-хімічних, біофармацевтичних, фармакологічних досліджень, що дозволило розробити нову комбіновану мазь для лікування дерматомікозів, встановити її стабільність, нешкідливість та специфічну активність.

Методики досліджень: технологічні, біофармацевтичні, реологічні, спектрофотометричні, мікроскопічні, а також статистична обробка результатів.

Об'єктами дослідження були: катамін АБ /ТУ 6-01-816-75/, сечовина /ДОСТ 6691-77 х.ч./, димедрол /ДФ Х, ст. 254/, допоміжні речовини, які дозволені для застосування у медичній практиці і

відповідають вимогам нормативно-технічної документації.

З М І С Т Р О Б О Т И

I. Наукове обґрунтування складу та технології комбінованої мазі "Катавіол".

Нами були вивчені різні лікарські речовини, які мають найбільш ефективну антимікотичну активність, з метою вибору та введення їх до складу мазі. Концентрації антигрибкових речовин для вивчення підбиралися експериментально /катамін АБ/ та на підставі даних літератури і становили для бензалконія хлориду - 10%, йодовідону - 15%, хлоргексидину біглюконату - 10%, декаметоксину - 1%. Антимікотична дія мазей, що вивчалися, наведена у табл. I.

Таблиця I

Антимікотична активність мазей з різними протигрибковими речовинами /n = 6/

№ п/п	Концентрація речовин в мазях, %	Діаметр зони затримки росту гриба <i>Candida albicans</i> , мм	
1.	Бензалконія хлориду	10	22,0 ± 0,3
2.	Йодовідону	15	19,3 ± 0,1
3.	Хлоргексидину біглюконату	10	20,6 ± 0,2
4.	Катаміну АБ	5	36,0 ± 0,4
5.	Декаметоксину	1	32,0 ± 0,4

З р а з к и п о р і в н я н н я

6.	Мазь "Ундецин" /Галичфарм, Україна/	21,5 ± 0,2
7.	Мазь декамінова /Таллінський фармзавод, Естонія/	15,0 ± 0,4
8.	Мазь леворинова /Таллінський фармзавод, Естонія/	16,0 ± 0,2
9.	Мазь "Мікозолон" /Гідеон Ріхтер, Угорщина/	16,5 ± 0,2

Примітка: носія - поліетиленоксид 400 90 г, аеросил 10 г.

У результаті порівняльного вивчення антимікотичної активності мазей різних складів, діючою речовиною комбінованої мазі був обраний катамін АБ. Мазь мала найбільшу зону затримки росту гриба *Candida albicans* за своєю активністю значно перевищувала мазі порівняння.

Оптимальна концентрація діючої речовини визначалася методом дифузії в агар мазей, виготовлених на основі: поліетиленоксид 400 - 90 г та аеросил - 10 г. Активність мазей оцінювалася за величиною зони затримки росту гриба *Candida albicans* та *Epidermophyton floccosum*. Як контроль використовували мазеву основу /табл. 2/.

Таблиця 2

Залежність протигрибової дії мазі від концентрації катаміну АБ $n = 6$

№ п/п	Концентрація катаміну АБ в мазях, %	Діаметр зони затримки росту гриба, мм	
		<i>Candida albicans</i>	<i>Epidermophyton floccosum</i>
1:	1	28,0 ± 0,2	31,0 ± 0,3
2:	2	29,5 ± 0,3	32,5 ± 0,2
3:	5	35,0 ± 0,3	43,0 ± 0,4
4:	10	36,0 ± 0,2	46,0 ± 0,4
5:	15	39,0 ± 0,4	47,0 ± 0,3
6:	20	41,0 ± 0,4	47,5 ± 0,2
7:	Мазева основа	0	0

З даних, наведених в табл. 2, видно, що мазі з катаміном АБ проявляли виражену протигрибову активність. Мазева основа не впливала на ріст грибів. При збільшенні концентрації катаміну АБ до 5% антимікотична дія мазі різко підсилювалася. Подальше збільшення концентрації катаміну АБ не приводило до значного посилення активності мазі. Тому найбільш перспективною є мазь

з концентрацією 5% катаміну АБ, яка має значну зону затримки росту гриба *Candida albicans* / $35,0 \pm 0,3$ мм/ та гриба *Epidermophyton floccosum* / $43,0 \pm 0,4$ мм/:

... Особливе місце в розробці мазей посідає питання раціонального вибору носія, адже допоміжні речовини дуже впливають на процеси вивільнення та всмоктування лікарських речовин і визначають їх терапевтичну ефективність.

Для вибору основи, нами було вивчено вивільнення катаміну АБ із мазевих основ різної хімічної природи: гідрофобних, емульсійних типу в/м та м/в, гідрофільних /табл. 3/.

... Одержані в однакових умовах мазі з катаміном АБ /5%/ відповідали вимогам ДФ XI. За критерій вивільнення катаміну АБ була взята величина зони затримки росту дріжджоподібного гриба *Candida albicans* /табл. 4/.

... Експериментальні данні показали, що допоміжні речовини, які складають основу мазей, значно впливають на протигрибкову дію катаміну АБ. Гідрофобні основи I, II, У та емульсійна основа типу в/м III значно менше вивільняли катамін АБ. Мазі, приготовлені на емульсійній основі м/в IV та гідрофільних основах VI, VII, VIII, IX, X мали більшу зону затримки росту грибів. Найбільш значна зона затримки росту грибів спостерігалася у мазей, виготовлених із застосуванням поліетиленоксиду 400. Збільшення концентрації поліетиленоксиду у мазевих основах підвищує фунгіцидну активність катаміну АБ. Таким чином, найбільш оптимальною мазевою основою слід вважати гідрофільну основу, до складу якої входили поліетиленоксид 400 та аеросил /VII/.

Нами були проведені також дослідження, спрямовані на вивчення впливу інших дівчих речовин /сечовини та димедролу/ на протигрибкову активність катаміну АБ в мазях, які показали, що

Таблиця 3

Склад мазевих основ

З мазе- вої осно- ви	Вміст компонентів в основі, %												
	Вазе- лін	Лано- лін	Олія рици- нова	Полі- стилен- оксид 400	Полі- етилен- оксид 11500	Гліце- рин	Олія соняш- никова	Препарат СС-20	Синте- тичні виді жирні спирти	Емульгатор		Аеро- сил	Вода очище- на
										T-2	N- I		
I	60	40											
II	75			20					I	4			
III	60										10		30
IV			30	30							7		33
V							93					7	
VI				80	20								
VII				90								10	
VIII				80								10	10
IX							90					10	
X							78					12	10

Таблиця 4

Вплив природи мажевої основи на
протигрибкову дію мазі з катаміном АБ /n = 6/

Мазева основа, В	Діаметр зони затримки росту гриба <i>Candida albicans</i> , мм
I.	15,5 ± 0,2
II.	17,0 ± 0,2
III.	25,0 ± 0,3
IV.	32,0 ± 0,4
V.	23,0 ± 0,4
VI.	36,0 ± 0,4
VII.	37,0 ± 0,4
VIII.	36,0 ± 0,3
IX.	33,0 ± 0,3
X.	32,0 ± 0,2

Таблиця 5

Вивільнення сечовини та диметролу
з основ різного складу /n = 6/

Мазева основа, В	Кількість вивільненої речовини, %	
	Диметрол	Сечовина
I.	4	2
II.	5	3
III.	6	6
IV.	8	11
V.	15	17
VI.	60	69
VII.	70	59
VIII.	79	72
IX.	68	74
X.	72	76

димедрол і сечовина не впливають на проявлення протигрибкової дії катаміну АБ в мазях.

До складу комбінованої мазі була введена сечовина, яка проявляє кератолітичну дію та антигістамінна речовина димедрол:

З метою вивчення дифузії сечовини та димедролу нами використовувались мазеві основи різної хімічної природи /табл. 5/. Концентрація сечовини складала 15%, димедролу - 1%. До складу композицій речовини вводилися за загальноприйнятими правилами.

Вивільнення сечовини та димедролу з мазей вивчалось за методом рівноважного діалізу. Кількість вивільненого димедролу та сечовини визначали спектрофотометрично. В таблиці 5 наведені дані вивільнення сечовини та димедролу через 3 години.

Сечовина дуже погано вивільнялась з вазелін-утримуваних основ. Емульсійна основа типу м/в ІУ значно легше вивільняла сечовину, ніж емульсійна основа в/м ІІІ. Кращими основами були гідрофільні основи. З гелей, до складу яких входила вода, сечовина дифундувала краще, ніж з безводних, що можна пояснити її доброю розчинністю у воді.

Димедрол слабо дифундував з гідрофобних основ І, ІІ, У та емульсійних основ ІІІ, ІУ і значно легше - з гідрофільних основ VI, VII, VIII, IX, X. Таким чином, гідрофільні носії забезпечують інтенсивне вивільнення діючих речовин з мазі.

Для запобігання розкладу сечовини, яка використовується у дерматологічних лікарських засобах, деякі автори рекомендують встановлювати певне значення рН /6-8,5/ водних розчинів сечовини, шляхом додавання буферного розчину з лимонної кислоти і фосфатів.

Вивчення сумісності димедролу в рідких лікарських формах з іншими лікарськими речовинами показало, що його сумісність

залежить від властивостей лікарських речовин, їх концентрації та рН середовища. В рідких лікарських формах димедрол сумієний з слаболужними речовинами, рН розчинів котрих не більше 8. Тому, як стабілізатор нами був використаний цитратно-фосфатний буфер /рН 7,5-8,0/ такого складу: кислоти лимонної - 1 г, натрієв фосфату двузаміщеного 12-водного - 49,3 г, води очищеної - до 1000 г.

Як показали дослідження, цей стабілізатор забезпечує значення рН розчинів мазі в межах 7,8-8,0; зберігає кількісний вміст діючих речовин /сечовини та димедролу/.

В результаті проведених біофармацевтичних та фізико-хімічних досліджень нами був розроблений склад комбінованої мазі для лікування дерматомікозів під умовною назвою "Катавіол":

Катаміну АБ /ТН 6-01-816-75/	- 5 г
Сечовини /ДОСТ 6691-77 х. ч./	- 15 г
Димедролу /ДЗ Х, ст. 254/	- 1 г
Поліетиленоксиду 400 /ФС 42-1242-79/	- 42 г
Аеросил марки А-200 /ДОСТ 14922-77/	- 7 г
Кислоти лимонної /ДОСТ 3652-69 х. ч./	- 0,03 г
Натрієв фосфату двузаміщеного 12-водного /ДОСТ 4172-76 х. ч./	- 1,48 г
Води очищеної /ТКС 42-2619-89/	- 28,49 г

Відомо, що одним з найважливіших біофармацевтичних факторів, які впливають на терапевтичну ефективність лікарських

препаратів є технологія їх приготування.

Технологія комбінованих мазей включає ряд операцій, які визначають активність лікарських речовин і якість препарату. До них належить порядок та спосіб введення речовин в основу, час і швидкість перемішування, температурний режим введення речовин та інші. Ці фактори у комплексі забезпечують рівномірність розподілення речовин в основі, їх стабільність, регулюють швидкість та ступінь вивільнення.

Катамін АБ додався до складу маzewої основи у вигляді водного розчину.

В метов визначення оптимального способу введення сечовини та димедролу в маzewу основу нами була приготовлена мазь, до основи якої не входила вода. Сечовина та димедрол до складу такої мазі переважно знаходились у вигляді суспензії. Через добу агрегативна стійкість такої мазі порушувалася, появлявся зернистість. Однородну мазь можна було одержати шляхом додавання речовин у вигляді розчинів. Для цього сечовина та димедрол розчинялись у поліетиленоксиді 400 підогрітому на водяній бані до 60°C. Одержаний розчин при цій же температурі загущували аеросилом. Через 2 доби сечовина викристалізовувалася у вигляді довгих голчастих безбарвних кристалів. Дослідження показали, що оптимальним способом введення сечовини та димедролу є додавання цих речовин у вигляді водного розчину при кімнатній температурі.

Наступним етапом наших досліджень при розробці технології комбінованої мазі було вивчення черговості розчинення інгредієнтів, що входили до складу мазі, та швидкості перемішування. Для визначення оптимуму технологічних стадій виробництва мазі, які забезпечують її необхідну якість та специфічну актив-

ність, нами були вивчені зразки мазі, виготовлені за чотирма варіантами:

- одночасне розчинення у воді лікарських речовин, які входять до складу мазі, додавання поліетиленоксиду 400, а потім загущення аеросилом;

- послідовне розчинення у воді, спочатку димедролу, а потім сечовини, додавання катаміну АБ, поліетиленоксиду 400 і згущення аеросилом;

- послідовне розчинення у воді спочатку сечовини, потім димедролу, додавання катаміну АБ, поліетиленоксиду 400 і загущення аеросилом;

- розчинення в одній частині води сечовини, в іншій - димедролу, змішування водних розчинів, додавання катаміну АБ, поліетиленоксиду 400 і загущення аеросилом.

Якість комбінованої мазі, приготовленої з використанням різних технологічних варіантів, визначали з урахуванням антигрибкової дії зразків, ступеню вивільнення із мазі сечовини та димедролу /через три години методом рівноважного діалізу/ та органолептично. Дані дослідження специфічної активності наведені в табл. 6.

Таблиця 6

Залежність протигрибкової дії мазі від технології приготування /n = 6/

Варіант виготовлення мазі	Діаметр зони затримки росту гриба, мм	
	<i>Candida albicans</i>	<i>epidermophyton floccosum</i>
1	35,5 ± 0,2	43,5 ± 0,4
2	35,0 ± 0,3	43,0 ± 0,3
3	35,0 ± 0,2	43,5 ± 0,2
4	34,5 ± 0,4	43,0 ± 0,2

Результати свідчать про те, що всі зразки мали приблизно однакову протигрибкову активність.

Вивільнення сечовини та димедролу не залежать від порядку введення цих інгредієнтів в мазеву основу.

Швидкість перемішування також не мала помітного впливу на розчинність компонентів, усі речовини розчинялись протягом 10 хвилин.

На підставі проведених технологічних та біофармацевтичних досліджень нами запропонована технологічна схема приготування комбінованої мазі /рис. I/.

2. Вивчення структурно-механічних властивостей мазі "Катавіол"

Більшість мазей, які застосовуються у медичній практиці належать до структурованих дисперсних систем з пластично-в'язко-пружними властивостями, що впливають на якість їх намазування, здатність до видавлювання з тубів, фармакокінетику та терапевтичну ефективність..

Структурно-механічні властивості мазі "Катавіол" та основи, на якій виготовлена мазь, визначали за допомогою ротаційного віскозиметра "Реотест-2" при температурах 20°C та 34°C в діапазоні швидкостей зрушення від 1,5 до 1312 с⁻¹.

Консистенцію мазі та маzewої основи оцінювали на підставі реограм текучості, які відображали залежність величини ефективної в'язкості та дотичної напруги від швидкості зсуву. Реограми текучості мазі та її основи наведені на рис. 2.

Побудовані криві текучості систем свідчать про те, що їх текучість починалася після деякої прикладеної механічної напруги, яка потрібна для розриву елементів структури. Дотична напруга повільно зростала із збільшенням швидкості деформації до певної величини. Ділянка прямої реограми вказує на повне

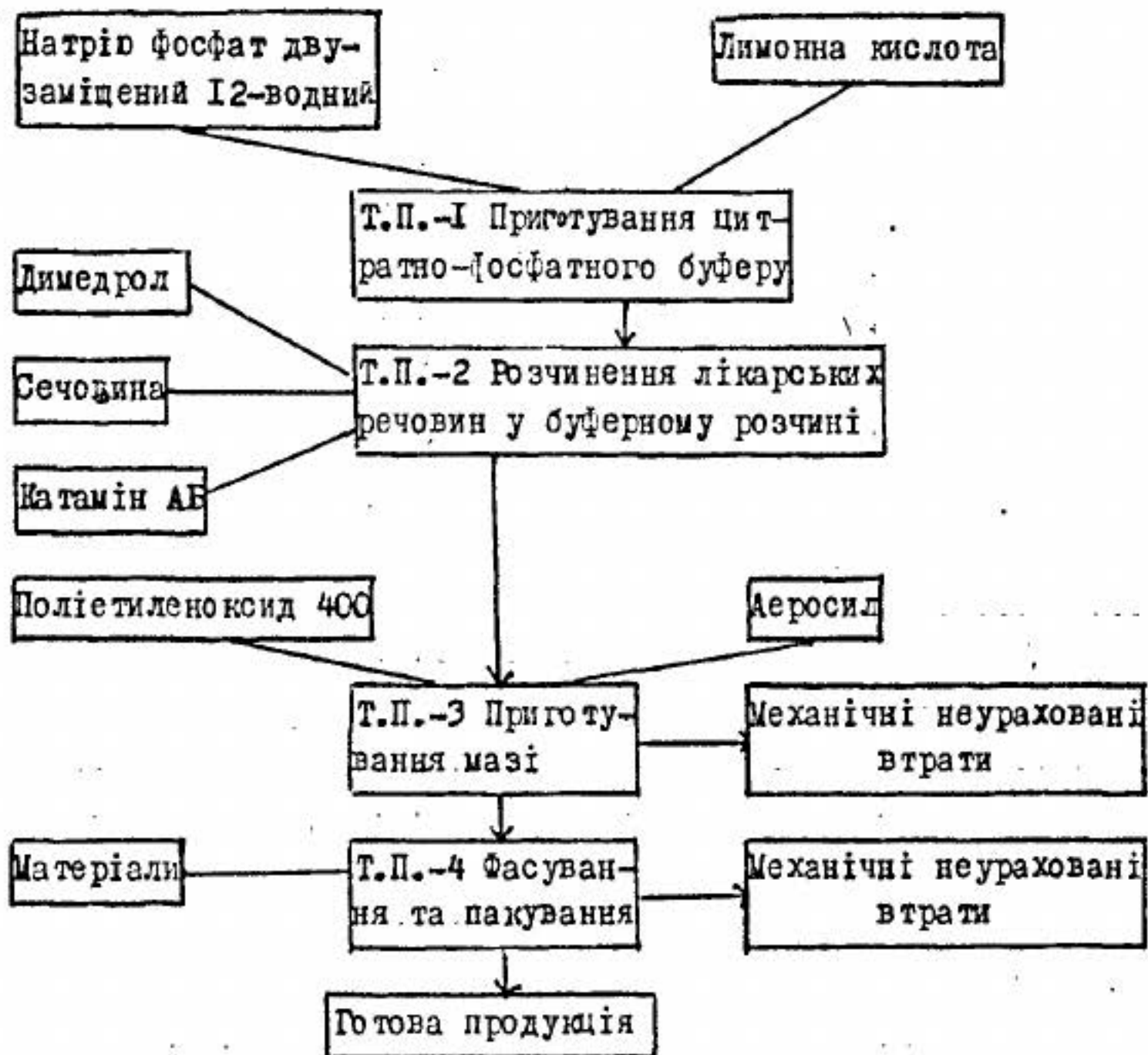


Рис. 1. Технологічна схема виробництва багатоконпонентної мазі "Катавіол"

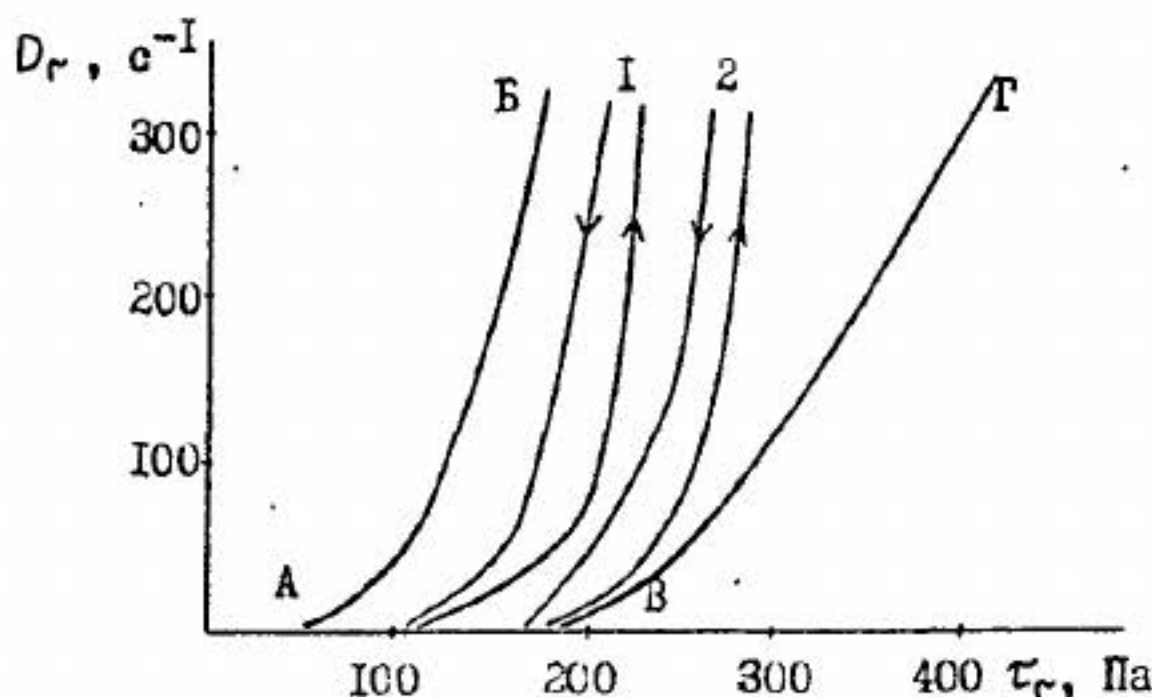


Рис. 2. Реограми текучості мазі "Катавіол" та основи при температурі 20°C

1 - мазь, 2 - основа

руйнування структури мазі. Під час спаду напруги в'язкість досліджуваних систем відновлюється. Це підтверджує наявність пластично-в'язких та тиксотропних властивостей мазі. Характерно, що коли знову спадає напруга зсуву-відновлення попередньої структури запізнюється. На реограмах крива спадання разом з висхідною кривою утворюють "петлю гістерезису". Значна площа поверхні "петлі гістерезису" свідчить про достатній ступінь тиксотропності досліджуваної мазі. Тиксотропність зумовлює добре намазування мазі та здатність її до видавлювання з тубів.

Паралельно вивчали реологічні властивості маzewої основи /рис. 2/. Значення реологічних характеристик основи практично не відрізнялося від таких значень для мазі "Катавіол". Однак, відзначався незначний зсув направо кривої текучості основи, що свідчить про дещо більшу в'язкість основи у порівнянні з маззю. Введення лікарських речовин в основу у вигляді водних розчинів очевидно зменшує в'язкість мазі. Порівнявши реограми текучості основи та мазі, можна відзначити, що площа поверхні "петлі гістерезису" мазі трохи більша від площі основи. Очевидно, введення у мазеву основу лікарських речовин: катаміну АБ, сечовини та димедролу збільшує час руйнування та відновлення структури.

Як видно з рис. 2 криві дотичної напруги зсуву мазі та її основи повністю укладаються у зону реологічного оптимуму для гідрофільних мазей, межа якого відзначена кривими АБ і ВГ. Це підтверджує добрі спокійні властивості мазі.

Вивчено вплив температури на реологічні властивості мазі "Катавіол" та її основи. Підвищення температури зменшувало ефективну в'язкість, що приводило до зсуву кривих текучості ліворуч; крім того спостерігалось зменшення площі поверхні "петлі гістерезису", що свідчить про зменшення тиксотропії системи та більш сильне руйнування структури досліджуваних зразків.

На підставі проведених досліджень було встановлено, що багатоконпонентна мазь "Катавіол" належить до дисперсійних систем з коагуляційним типом структури, для яких характерні пружно-в'язко-пластичні властивості. Мазь проявляє достатню ступінь тиксотропності, що зумовлює зручність і легкість нанесення мазі на поверхню та добре фасування її в туби або іншу тару.

3. Розробка методів кількісного аналізу

Кількісний аналіз катаміну АБ проводили методом УФ-спектроскопії на спектрофотометрі при довжині хвилі 263 нм в кюветі з товщиною шару 1 см. Основа та сечовина не мали вбирання в цій області, тому не заважали визначенню. Димедрол має 2 максимуму поглинання при довжині хвилі 253 нм та 258 нм і тому заважає визначенню катаміну АБ. З цієї причини його відділяли від катаміну АБ шляхом кип'ятіння з розведеною хлористоводневою кислотою /відбувається процес гідролізу з утворенням осаду бензгідролу/.

Для кількісного визначення сечовини запропоновано спектрофотометричний метод, який базується на одержанні жовто-зеленого забарвлення при взаємодії сечовини з *n*-диметиламінобензальдегідом у кислому середовищі та наявності мінімуму поглинення при довжині хвилі 420 нм. Основа, димедрол та катамін АБ не мали поглинення в цій області і тому не заважали визначенню речовини.

Кількість димедролу в мазі теж визначається спектрофотометричним методом. Оптична густина вимірюється при довжині хвилі 253 нм. Основа та сечовина не мають поглинення в цій області. Визначенню заважає катамін АБ. Тому його слід відділяти від димедролу шляхом осадження комплексним роданідом цинку.

Таким чином, спектрофотометричний метод дозволяє кількісно визначити складові компоненти мазі "Катавіол" з належною точністю.

Експериментально встановлений строк придатності мазі "Катавіол" складає два роки /період спостереження/.

4. Біологічні властивості мазі "Катавіол"

В досліджах *in vitro* антимікотичну активність мазі досліджували на 4 штаммах патогених грибів з використанням агарізованого середовища Сабуро з мікробним навантаженням 500 тисяч в 1 мл /метод "колодязів"/.

Як витікає з результатів дослідження, наведених в табл. 7, мазь "Катавіол" має виражену антимікотичну активність відносно усіх досліджених штамів грибів при діаметрі зон затримки росту мікроорганізмів, який коливається від $35,0 \pm 0,3$ до $43,0 \pm 0,3$ мм.

Таблиця 7

Антимікотична активність мазі "Катавіол" та мазей порівняння /n = 6/

Мазь	Діаметр зони затримки росту гриба, мм			
	<i>Candida albicans</i>	<i>Epidermophyton floccosum</i>	<i>Microsporum canis</i>	<i>Trichophyton rubrum</i>
"Катавіол"	$35,0 \pm 0,3$	$43,0 \pm 0,3$	$41,0 \pm 0,3$	$40,5 \pm 0,2$
"Мікозолон"	$16,5 \pm 0,2$	$26,5 \pm 0,2$	$16,0 \pm 0,3$	$33,0 \pm 0,4$
"Ундецин"	$21,5 \pm 0,2$	$22,5 \pm 0,2$	$24,0 \pm 0,3$	$24,5 \pm 0,2$
Декамінова	$15,0 \pm 0,4$	$10,5 \pm 0,2$	0	0

Мазь "Мікозолон" теж виявляла фунгіцидну активність, але її активність відносно грибів *Candida albicans*, *Epidermophyton floccosum* та *Microsporum canis* була вдвоє нища. Активність мазі "Мікозолон" до *Trichophyton rubrum* була досить високою / $33,0 \pm 0,4$ мм/, проте, вона не перевищувала зону затримки росту мазі "Катавіол", яка складала $40,5 \pm 0,2$ мм.

Протигрибкова дія мазі "Катавіол" на усі досліджені штами грибів перевищувала мазь "Ундецин" у 1,5-1,9 разів.

Декамінова мазь зовсім не затримувала ріст *Microsporum canis* та *Trichophyton rubrum*. Відносно *Candida albicans* її активність була в 2,6 раза, а відносно *Epidermophyton floccosum*

в 4 рази нищої в порівнянні з маззю "Катавіол".

Таким чином, мазь "Катавіол" виявляла у 1,2-4 рази більш високу фунгіцидну активність ніж мазі порівняння.

В дослідях *in vivo* активність мазі "Катавіол" визначалась на моделі експериментальної мікроспорії морських свинок, заражених шляхом втирання культури гриба *Micosporum canis* в ділянку шкіри 3x4 см бокової поверхні тулуба.

Лікувальну дію мазей оцінювали шляхом порівняння мазей "Катавіол", "Мікозолон" та "Ундецин" / за наступними показниками: швидкість регресування клінічних проявлень дерматоікозу, розмір площі ураженої шкіри, мікроскопічний контроль та виділення культури гриба шляхом посіву патологічного матеріалу на середовище Сабуро. Дослідження показали, що мазь "Катавіол" спричиняла регрес клінічних проявлень мікроспорії у більш короткі строки ніж препарати порівняння. Погне видуження тварин спостерігалось протягом 14 діб. Мазь "Мікозолон" викликала ліквідацію процесу на 21 день, а мазь "Ундецин" за цей відрізок часу повністю не лікувала тварин.

Згідно класифікації К.К.Сидорова мазь "Катавіол" можна віднести до мало токсичних препаратів. $LD_{50} = 1490 / 910-2700 /$ мг/кг при внутрішньшлунковому введенні мазі пацюкам. Мазь "Катавіол" не проявляє подразнювальної та алергізуючої дії.

ФІСНОВИ

1. Розроблені склад та технологія комбінованої мазі "Катавіол" для лікування дерматоікозів. До складу мазі входять: протигрибкове речовина катар'ін АБ, сечовина, яка проявляє кератолітичну дію і підтримує швидкість ресруктурування, і антигістамінна речовина димедрол /гриби можуть бути причиною алергійних реакцій/.

2. Для попередження розкладу сечовини та димедролу запропо-

нований стабілізатор - цитратно-фосфатний буфер.

3. Біофармацевтичними дослідженнями підтверджений вплив природи маzewої основи на кінетику вивільнення лікарських речовин. Найбільш інтенсивне вивільнення катаміну АБ, сечовини та димедролу забезпечували гідрофільні основи. Кращою була основа, до складу якої входили поліетиленоксид 400, вода очищена та аеросил.

4. Розроблена технологічна схема виробництва мазі "Катавіол", що базується на даних біофармацевтичних досліджень.

5. Встановлено, що добре намазування та здатність до фасування мазі "Катавіол" зумовлюють її пластично-в'язкі та тиксотропні властивості.

6. Розроблені методи якісного аналізу складових лікарських речовин комбінованої мазі "Катавіол". Опрацьована спектрофотометрична методика кількісного аналізу інгредієнтів мазі.

7. Вивчена стабільність мазі в процесі зберігання, а також антимікотичних, дифузійних та структурно-механічних її властивостей. На підставі одержаних результатів дослідження, визначений строк придатності мазі "Катавіол", який складає два роки.

8. Вивчена антимікотична активність мазі "Катавіол" відповідно до 4 штамів грибів: дріжджеподібного гриба *Candida albicans* та грибів-дерматофітів: *Micosporum canis*, *Trichophyton rubrum*, *Erdormophyton floccosum*. Мазь "Катавіол" за своєю активністю значно перевищує препарати порівняння - мазі декамінову, "Ундецин", "Мікозолон".

9. Розроблена нормативно-технічна документація - лабораторний регламент та ТЭС - на мазь "Катавіол".

Основний зміст роботи викладений в публікаціях:

І. Халєєва О.Л., Гунько В.Г., Перцев І.М. До питання створення комбінованої препарату з протигрибковою та кератолітичною дією//

Фармац. журн.- 1993.- № 1.- С. 79-81

2. Халєєва О.Л., Перцев І.М., Гунько В.Г. Спектрофотометричне визначення сечовини в мазі на гідрофільній основі//Вісник фармації.- 1994.- № 1-2.- С. 67-68

3. Халєєва О.Л., Перцев І.М., Диклий І.Л. До питання створення лікарського препарату протигрибкової дії//Фармац.журн.- 1994.- № 4.- С. 23-28

4. Халєєва О.Л., Перцев І.М., Диклий І.Л. Розробка складу та дослідження мазі з антимікотичною активністю. Повідомлення I. Вибір лікарської субстанції та маzewої основи//Фармац.журн.- 1995.- №3.- С. 87-90

5. Халєєва О.Л., Перцев І.М., Диклий І.Л. Розробка складу та дослідження мазі з антимікотичною активністю. Повідомлення II. Обґрунтування складу комбінованої мазі//Фармац.журн.- 1995.- №4.- С. 61-63

6. Розробка складу та технології комбінованої мазі з антимікотичною дією/О.Л.Халєєва, І.М.Перцев, В.Г.Гунько та ін.//Вісник фармації.- 1995.- №3-4.- С. 78-81

Халєєва Е.Л. "Разработка состава, технологии и методов оценки качества комбинированной мази с антимикотическим действием".

Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 15.00.01 - технология лекарств; Украинская фармацевтическая академия, Харьков, 1997 г.

Диссертацией является рукопись.

В диссертации разработаны научно обоснованный состав, технология и методы анализа ингредиентов комбинированной мази с антимикотическим действием, изучены стабильность, специфическая активность и токсичность мази.

Khaleeva E.L. "Study of composition and technology ointment with fungicidal action".

The thesis for Ph.D. in Pharmacy on speciality 15.00.01.- technology of Drugs. Ukrainian Academy of Pharmacy, Kharkiv, 1997.

The thesis is a manuscript.

Optimum composition, technology and methods of quantitative determination drugs of ointment have been established. Pharmacological activity and harmless of ointment have been studied.

Ключові слова: мазь з антимікотичною дією, катамін АБ, сечовина, димедрол, гідрофільна основа, технологія, аналіз, стабільність, фармакологічна активність.

