

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ
ЗАПОРОВСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

На правах рукописи

ЯКУЩЕНКО ВИКТОРИЯ АНАТОЛЬЕВНА

РАЗРАБОТКА И ИССЛЕДОВАНИЕ КОМБИНИРОВАННОГО ПРЕПАРА-
ТА С ЭКСТРАКТОМ ОКОПНИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА В ПЕРВОЙ, ПРИ ПЕРЕ-
ХОДЕ ВО ВТОРУЮ ФАЗУ ЕГО ПРОТЕКАНИЯ

15.00.01 – технология лекарств

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата фармацевтических наук

Запорожье – 1996

Диссертация является рукописью.

Работа выполнена на кафедре технологии лекарств
Харьковского института усовершенствования врачей

Научный руководитель: доктор фармацевтических наук,
профессор Пиминов Александр Фомич

Научный консультант: кандидат биологических наук,
Дзюбан Нина Федоровна

Официальные оппоненты: доктор фармацевтических наук,
профессор Коритнюк
Раиса Сергеевна,
доктор фармацевтических наук,
профессор Романенко
Николай Иванович

Ведущая организация: Государственный научный центр ле-
карственных средств (г. Харьков)

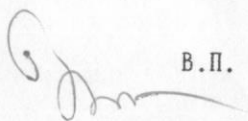
Защита состоится: "5" сентября 1996г в 4 час.
на заседании специализированного ученого совета К 08.01.
02 при Запорожском медицинском университете по адресу:
330035, г. Запорожье, пр. Маяковского, 26.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Запо-
рожского медицинского университета (пр. Маяковского, 26)

Автореферат разослан "30" мая 1996г.

Ученый секретарь
специализированного ученого совета,
доктор фармацевтических наук,

профессор

 В.П. Буряк

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы: Местное введение лекарствен-
ных веществ, снижая побочное влияние препарата на орга-
низм, обеспечивает своевременное и адекватное патологи-
ческому состоянию лечение дерматологических заболеваний
и воспалительных процессов, возникающих при нарушении
целостности кожного покрова, поэтому одной из наиболее
широко применяемых лекарственных форм остаются мази.

Ведущей проблемой современной хирургии является про-
филактика и лечение инфицированных ран. Для лечения их
перспективно применение комбинированных мазей, комплекс-
но воздействующих на все патогенетические стороны гной-
но-воспалительного процесса.

Применяемые в настоящее время для лечения гнойных
ран препараты не в полной мере удовлетворяют потребнос-
ти клиницистов и связано это с изменением видового сос-
тава микрофлоры в ране, аллергизацией населения, возрас-
тающей резистентностью к антибиотикам. Кроме того, ос-
новная часть препаратов для лечения инфицированных ран,
обладая хорошим терапевтическим действием, предназначена
строго для первой (Левосин, Левомеколь, Диоксиколь и
др.) или второй (мазь Вишневского, облепиховое масло,
Аекол и др.) фазы протекания раневого процесса. При этом
не учитываются особенности межфазного периода.

Кроме того рост аллергизации населения, вызвал необ-
ходимость внедрения в медицинскую практику новых малоал-
лергических фармакологически активных веществ.

Из этого следует, что разработка новых эффективных,
не вызывающих аллергию мазей многонаправленного действия,

предназначенных для лечения гнойно-воспалительного процесса в первой при переходе во вторую фазу - актуальная научно-практическая задача современной фармации.

Цель и задачи исследования. Разработка научно-обоснованного состава, технологии, методов анализа и изучение свойств нового лекарственного препарата с экстрактом окопника лекарственного для местного лечения гнойно-воспалительного процесса в первой фазе при переходе во вторую.

Для реализации поставленной цели потребовалось решить следующие задачи:

- анализ литературы по проблеме местного медикаментозного лечения гнойной раневой инфекции препаратами синтетического и растительного происхождения;
- проведение физико-химических и микробиологических исследований с целью обоснования состава мягкой лекарственной формы для местного лечения инфицированных ран;
- теоретическое и экспериментальное обоснование технологии мази для лечения раневого процесса в первой при переходе во вторую фазу его протекания;
- исследование структурно-механических, осмотических и других свойств предложенного состава;
- разработка методов контроля качества предлагаемого препарата и определение его стабильности при хранении;
- изучение специфической активности и биологической безвредности разработанной комбинированной мази;
- разработка нормативно-технической документации на предложенный препарат и предоставление ее в Фармакологический комитет МЗ Украины.

Научная новизна. Впервые теоретически и экспериментально обоснован состав и технология мази с экстрактом

окопника лекарственного. Изучены физико-химические свойства созданного препарата и предложены методы качественного и количественного определения действующих веществ в лекарственной форме, дающие возможность контролировать ее в процессе производства и хранения.

В эксперименте на животных установлена высокая специфическая активность и биологическая безвредность разработанного препарата "Оклевин" в форме мази, обладающего противовоспалительными, ранозаживляющими, обезболивающими и антимикробными свойствами.

Практическая значимость работы. Разработан состав и технология мази "Оклевин" для лечения гнойно-воспалительного процесса в первой при переходе во вторую фазу его протекания. Апробированы методы анализа действующих веществ мази. Изучена стабильность препарата при хранении и определен срок его годности.

Разработан лабораторно-технологический регламент на мазь "Оклевин", составлена нормативно-техническая документация, представленная в Фармакологический комитет МЗ Украины с целью получения разрешения на проведение клинических испытаний мази.

Отдельные фрагменты диссертационной работы внедрены в учебный процесс ряда вузов страны (ХИУВ, ХМУ, УкрФА).

Апробация работы. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на заседании Харьковского научно-медицинского общества (Харьков), а также апробированы на международной научной конференции, посвященной 150-летию со дня рождения И.И. Мечникова "Идеи И.И. Мечникова и развитие современного естествознания" (Харьков, 1995).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 2

статьи и 8 тезисов.

На защиту выносятся:

- результаты теоретических и экспериментальных исследований по обоснованию состава комбинированной мази с экстрактом окопника лекарственного;

- данные по разработке технологии мази "Оклевин";

- результаты физико-химических и биофармацевтических исследований разработанного препарата.

Объем и структура диссертационной работы. Диссертация состоит из введения, обзора литературы (1 глава), экспериментальной части (2-5 главы), выводов, списка литературы. Изложена на 182 страницах машинописного текста, иллюстрирована 29 таблицами и 19 рисунками. Библиографический указатель включает 177 источников, из них 26 на иностранных языках.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Разработка состава и технологии комбинированной мази с экстрактом окопника лекарственного (30Л).

В процессе разработки новых мягких лекарственных средств, предназначенных для лечения гнойно-воспалительного процесса в первой при переходе во вторую фазу его протекания, особое внимание уделяется выбору целесообразной мазевой основы, которая должна обладать следующими свойствами: рациональным уровнем осмотической активности, химической индифферентностью, оптимальными структурно-механическими свойствами, стабильностью при хранении, определенным значением pH, а также должна хо-

рошо смешиваться с гнойным отделяемым раны и не препятствовать высвобождению действующих веществ из мази.

С целью выбора оптимального носителя разрабатываемой мази нами проведено изучение осмотических характеристик и структурно-механических свойств ряда основ, представляющих собой сочетания полимеров (полиэтиленоксидов 400, 1500 и 6000, производных целлюлозы, аэросил-содержащих основ, 5 % раствора альгината натрия) в сравнении с консистентной эмульсией воды в вазелине и Т-2.

Результаты сравнительного изучения показали, что наилучшей осмотической активностью, отвечающей задачам исследования обладают гидрофильные основы, состоящие из сплава различных полиэтиленоксидов или полиэтиленоксидов с пропиленгликолем. Данные основы обеспечивают высокий уровень осмотической активности изучаемым мазевым композициям в интервале 300-380 % и, кроме того, придают им

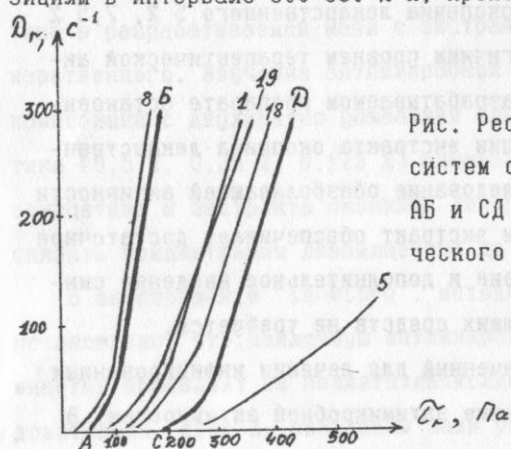


Рис. 1. Реограммы модельных систем основ.

АВ и СД — границы реологического оптимума.

структурно-механические свойства, входящие в границы реологического оптимума консистенции (рис. 1).

Изучение кинетики высвобождения экстракта окопника лекарственного из модельных мазевых систем проводили в

эксперименте "in vitro", методом диффузии в агар по размеру окрашенной зоны. Согласно результатам исследования наилучший результат отмечен у мази, приготовленной на основе, состоящей из сплава ПЭО-400 и ПЭО-1500 8:2, которая и была выбрана в качестве базовой, так как по физико-химическим свойствам отвечает цели исследования.

Важное значение при разработке нового лекарственного средства уделяется выбору оптимальной концентрации действующих веществ. Теоретическую концентрацию экстракта окопника лекарственного в мази рассчитывали по основному действующему веществу экстракта - алантоину и она составила 5 %. Экспериментальный поиск рациональной концентрации экстракта проводили в опытах "in vivo". В результате исследования установлено, что мазь экстракта окопника лекарственного обладает противовоспалительной, репаративной и обезболивающей активностью. Причем мази с концентрацией экстракта окопника лекарственного 5 %, 7,5 % и 10 % обладали аналогичным уровнем терапевтической активности, поэтому в разрабатываемом препарате остановились на 5 % концентрации экстракта окопника лекарственного. Кроме того, исследование обезболивающей активности мази показало, что сам экстракт обеспечивает достаточное анальгезирующее действие и дополнительное введение синтетических обезболивающих средств не требуется.

Препарат предназначенный для лечения инфицированных ран должен обладать также антимикробной активностью. В ходе микробиологических исследований установлено, что сам экстракт окопника лекарственного не обладает бактерицидной активностью, поэтому с целью выбора антимикробного агента мази было проведено изучение антибактериаль-

ного действия ряда мазевых композиций, содержащих экстракт окопника лекарственного и антимикробные вещества - этазол, этазол натрия, левомицетин, сульфадимезин, метранидазол, нитазол, йодопирон). Активность веществ оценивали методом диффузии в агаровый гель по величине задержки роста тест-микробов.

Сравнительное изучение показало, что в качестве противомикробного средства в состав разрабатываемой мази целесообразно вводить антибиотик широкого спектра действия - левомицетин, проявивший высокую бактериостатическую активность в отношении всех применяемых тест-микробов.

Известно, что левомицетин в препаратах "Левосин", "Левомеколь", "Фулевид" (концентрация соответственно 1,0 %, 0,75 % и 2,0 %), часто вызывает у больных аллергическую сыпь, поэтому следующим этапом исследований стало изучение возможности снижения концентрации левомицетина в разрабатываемой мази с экстрактом окопника лекарственного. Изучение антимикробной активности мазевых композиций с двухкратно убывающей концентрацией антибиотика (0,5 %, 0,25 %, 0,125 %) показало, что сочетание левомицетина и экстракта окопника лекарственного позволяет снизить концентрацию левомицетина до 0,5 % (табл. 1).

В эксперименте "in vitro", методом диффузии в агар, установлено, что наилучшую антимикробную активность левомицетин проявляет на полиэтиленоксидных носителях. Следовательно, основа, выбранная нами ранее обеспечит хорошее высвобождение левомицетина из разрабатываемой мази.

В итоге определен состав комбинированной мази, под условным названием "Оклевин", предназначенной для лечения гнойно-воспалительного процесса в его первой фазе

Таблица 1.

Антимикробная активность мазей с экстрактом окопника лекарственного и левомицетином с его различной концентрацией

Состав мазевых композиций на полиэтиленоксидной основе	Наименование возбудителя						
	<i>S. pneumoniae</i>	<i>P. vulgaris</i>	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>P. feruginosa</i>	<i>C. perfring.</i>
	Зоны задержки роста, мм						
1. Левомицетина 1 % Основа 100,0	21,2±0,97	29,2±0,53	26,8±2,12	34,0±0,81	33,6±1,36	29,4±1,06	42,0±2,63
2. Левомицетина 1 % 30Л 5 % Основа 96,0	20,8±0,47	29,8±0,62	27,6±1,94	33,6±0,36	34,8±0,73	28,4±0,74	39,2±1,36
3. Левомицетина 0,5 % 30Л 5 % Основа 96,0	16,6±1,1	24,0±1,38	26,0±2,17	30,0±0,21	28,2±1,2	24,4±1,45	38,4±2,18
4. Левомицетина 0,25 % 30Л 5 % Основа 96,0	14,2±0,78	19,2±0,45	24,6±2,39	26,8±0,67	26,2±0,67	19,8±0,65	28,8±3,1
5. Левомицетина 0,125 % 30Л 5 % Основа 96,0	12,0±0,67	22,4±1,27	24,0±2,07	25,2±0,93	24,6±1,45	12,0±0,77	28,8±3,1

Примечание: 1) 30Л - экстракт окопника лекарственного;
2) n=5.

при переходе во вторую и содержащей 5,0 экстракта окопника лекарственного и 0,5 левомицетина на основе, состоящей из сплава 75,6 ПЭО-400 и 18,9 ПЭО-1500.

Активность действующих веществ в лекарственной форме существенно зависит от таких биофармацевтических факторов, как способ и температура введения компонентов.

Для изучения влияния способа введения экстракта окопника лекарственного в состав мази "Оклевин" готовили образцы мази по следующей технологии: мазь-суспензия - экстракт окопника лекарственного тщательно растирали в сухом виде, затем с частью ПЭО 400 до образования однородной мелкодисперсной пульпы, которую разбавляли основой(1); мазь-раствор - экстракт окопника лекарственного предварительно растворяли в равном количестве димексида (2); мазь-суспензия - экстракт окопника лекарственного в сухом виде растирали непосредственно с мазевой основой (3 - контроль).

Согласно данным таблицы 2 предварительное растворение экстракта окопника лекарственного в димексиде (2) приводит к снижению скорости и степени его высвобождения из мази "Оклевин". Это можно объяснить тем, что действующие вещества, входящие в фармакологически активный комплекс экстракта окопника лекарственного, в частности алантоин и некоторые фенольные соединения, взаимодействуя с димексидом образуют нерастворимые соединения, которые медленнее высвобождаются из экстракта в основу.

Наилучшие результаты отмечены в случае предварительного растирания экстракта окопника лекарственного с частью ПЭО-400 (1), так как при этом происходит частичное растворение фармакологически активных компонентов экст-

ракта (полифенолов, аминокислот, полисахаридов), вследствие которого возрастает скорость и степень их высвобождения из комбинированной мази "Оклевин" в агаровый гель.

Таблица 2

Влияние технологии на высвобождение 30Л из мази

Номер композиции	Диаметр окрашенной зоны, мм.							
	1-ый час	2-ой час	3-ий час	4-ый час	5-ый час	6-ой час	12-ый час	24-ый час
1.	11,0 ±0,3	14,4 ±0,3	17,2 ±0,5	19,6 ±0,5	22,0 ±0,4	22,2 ±0,3	23,3 ±0,5	24,2 ±0,3
2.	10,0 ±0,4	10,6 ±0,4	12,4 ±0,4	14,2 ±0,6	15,2 ±0,6	16,0 ±0,6	16,2 ±0,5	16,4 ±0,5
3.	10,2 ±0,3	11,6 ±0,4	13,5 ±0,3	15,1 ±0,3	17,2 ±0,3	18,8 ±0,4	19,0 ±0,3	19,4 ±0,5

Дальнейшим этапом исследования стало определение оптимального способа введения в разработанную мазь левомицетина. При этом использовали следующие мазевые композиции: мазь-раствор - левомицетин предварительно растворяли в части П30-400, а затем полученный раствор вводили в мазь экстракта окопника лекарственного (1); мазь-суспензия - левомицетин растирали непосредственно с мазью экстракта окопника лекарственного (2); мазь-суспензия - экстракт окопника лекарственного и левомицетин одновременно измельчали и смешивали по правилам приготовления сложных порошков, образовавшийся порошок растирали с частью П30-400, полученную пульпу разбавляли основой

(3); мазь, приготовленная растворением левомицетина в части П30-400 с дальнейшим разбавлением полученного раствора основой без растительного экстракта /для определения влияния экстракта окопника лекарственного на антимикробную активность левомицетина/ (4).

Согласно результатам исследования, представленным в (табл. 3), антимикробная активность антибиотика предвари-

Таблица 3

Влияние технологии на антимикробную активность мази

Наименование тест-культур микроорганизмов	Номер мазевой композиции			
	1	2	3	4
	зоны задержки роста, мм			
<i>S. pneumonia</i>	24,0±1,0	12,2±0,5	24,5±0,4	21,4±1,0
<i>P. vulgaris</i> ATCC 4836	28,8±0,7	13,2±0,5	27,9±1,0	25,8±0,9
<i>E. coli</i> ATCC 25922	29,2±0,9	25,1±0,7	29,6±0,5	27,4±1,0
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	33,2±0,9	22,2±1,0	34,1±0,7	30,6±0,5
<i>B. subtilis</i>	35,0±0,8	21,6±0,8	35,7±0,5	32,4±1,0
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 4836	29,4±0,7	23,4±0,6	28,9±1,0	27,4±0,9
<i>C. perfringens</i> 4 28 BP6K	44,4±1,0	29,8±0,2	45,0±1,0	40,4±1,0

тельно растворенного в части ПЭО-400 выше, чем у композиции, приготовленной путем введения левомицетина в состав мази в сухом виде. Одновременно отмечали идентичность результатов 1 и 3 композиций. Следовательно предварительное растирание левомицетина отдельно с ПЭО-400 или совместно с экстрактом окопника лекарственного не оказывает существенного влияния на антимикробную активность мази в целом, однако, совместное измельчение и смешивание порошков с последующим растиранием в ПЭО-400 упрощает технологический процесс приготовления мази "Оклевин", что сокращает вероятность ошибок и процент материальных потерь при серийном изготовлении препарата.

Причем, сравнение антимикробной активности образцов 1, 3 с 4-ым показывает, что присутствие экстракта окопника лекарственного не снижает, а даже потенцирует действие левомицетина в мази "Оклевин".

Таким образом определен рациональный способ введения левомицетина в состав мази "Оклевин" - измельчение и смешивание левомицетина с экстрактом окопника лекарственного по правилам приготовления сложных порошков, растирание полученного порошка с частью ПЭО-400 до образования однородной мелкодисперсной пульпы, которую затем разбавляют расплавленной полиэтиленоксидной основой.

Определение оптимального температурного режима приготовления мази "Оклевин" проводили на образцах мази изготовленных при 20°-22°С, 45°-50°С и 65°-70°С.

Согласно данным количественного определения экстракта окопника лекарственного в изучаемых композициях изменение температуры не влияло на содержание алантоина (основное действующее вещество экстракта) в мазях и находи-

лось в пределах от $0,0768 \pm 0,002$ до $0,0781 \pm 0,003$.

В то же время антимикробная активность мази (табл. 4), существенно зависела от температурного режима. Мазь, изготовленная при температуре 65°-70°С обладала самой низкой антибактериальной активностью, что связано с началом процесса деструкции левомицетина и его инактивацией.

По результатам данного исследования температура 45°

Таблица 4

Антимикробная активность мазей, приготовленных в различном температурном режиме

Наименование тест-культур	Температурный режим приготовления, °С		
	20 - 22	45 - 50	65 - 70
	зоны задержки роста, мм		
<i>S. pneumonia</i>	$12,2 \pm 0,5$	$24,2 \pm 0,6$	$11,2 \pm 0,7$
<i>P. vulgaris</i> ATCC 4836	$12,4 \pm 0,5$	$28,4 \pm 0,5$	$15,2 \pm 0,4$
<i>E. coli</i> ATCC 25922	$25,1 \pm 0,7$	$30,6 \pm 0,8$	$24,2 \pm 0,3$
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	$22,0 \pm 0,8$	$35,2 \pm 0,3$	$27,4 \pm 0,5$
<i>B. subtilis</i>	$21,6 \pm 0,9$	$36,0 \pm 0,3$	$20,2 \pm 0,7$
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	$23,4 \pm 0,6$	$29,6 \pm 0,5$	$24,8 \pm 0,3$
<i>C. perfringens</i> 4 28 BP6K	$29,8 \pm 0,2$	$45,2 \pm 0,3$	$32,6 \pm 0,7$

Снижение осмотической активности мази "Оклевин" объясняется остаточной влажностью экстракта окопника лекарственного, которая вызывает гидратацию части молекул полиэтиленоксида внутри препарата, тем самым сокращая число молекул основы способных к гидратации, что приводит к снижению осмотической активности разработанной мази.

С целью определения потребительских свойств мази "Оклевин" изучены структурно-механические свойства мазей, приготовленных с предварительным растиранием действующих веществ в части ПЭО-400 (1 обр.) и без него (2 обр.).

Из рис. 4 видно, что мазь, приготовленная по первому типу, удовлетворяет требованиям, предъявляемым к гидрофильным мазям, так как кривая касательного напряжения сдвига укладывается в область реологического оптимума, ограниченного кривыми АВ и СД. Приготовление мази без предварительного растирания с ПЭО-400 (2-ой образец) придавало системе более высокую пластическую прочность и кривая течения данного образца мази выходила за границу реологического оптимума, что говорит о худших потребительских свойствах этого образца.

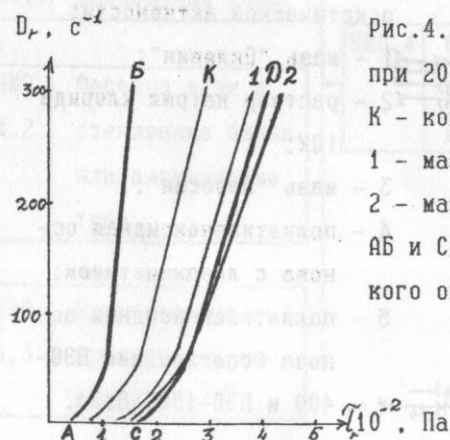


Рис. 4. Кривые течения мазей при 20°C.
К - контроль (основа)
1 - мазь "Оклевин" (1 обр.)
2 - мазь "Оклевин" (2 обр.)
АВ и СД - границы реологического оптимума.

Тем самым подтверждена рациональность выбранной технологии приготовления мази "Оклевин" и установлено, что она обладает оптимальными потребительскими свойствами.

Соответствие мази "Оклевин" требуемым нормам потребительских свойств подтверждается также построением ограниченных реограмм течения (рис. 5).

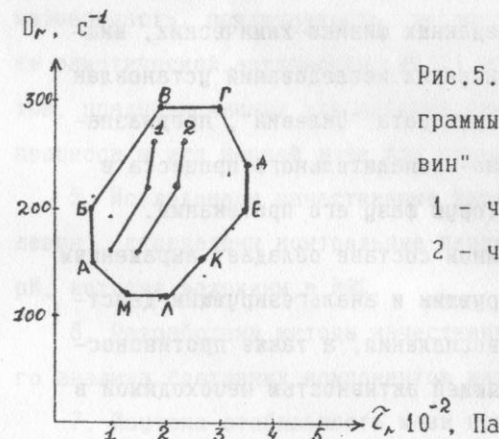


Рис. 5. Ограниченные реограммы течения мази "Оклевин".

Для определения стабильности образцы препарата, заложенные на хранение подвергали органолептическому контролю, определяли подлинность и количественное содержание действующих веществ, устанавливали значения pH, степень дисперсности и антимикробную активность мази. В результате установлен срок хранения мази "Оклевин" - 2,5 года.

Специфическое действие мази "Оклевин" изучено в отношении основных возбудителей вторичной инфекции в опытах in vitro в сравнении с препаратами "Левосин" и "Клион", а также в опытах in vivo - на модели экспериментальной гнойной раны в сравнении с препаратом "Клион".

Установлено, что по скорости эпителизации экспериментальных гнойных ран, мазь "Оклевин" в 1,5-2 раза эффективнее мази "Клион" о чем свидетельствует сокращение

сроков лечения в 1,5 раза, при этом не травмируя грануляций, что делает возможным применение ее во второй фазе гнойно-воспалительного процесса.

ВЫВОДЫ

1. На основании проведенных физико-химических, микробиологических и биологических исследований установлен состав комбинированного препарата "Оклевин", предназначенного для лечения гнойно-воспалительного процесса в первой при переходе во вторую фазу его протекания.

Препарат в разработанном составе обладает выраженным антимикробным, дегитратирующим и анальгезирующим действием необходимым в фазе воспаления, а также противовоспалительной и ранозаживляющей активностью необходимой в фазе регенерации.

2. Проведенными биофармацевтическими и технологическими исследованиями по изучению кинетики высвобождения действующих веществ из различных носителей, а также изучением осмотических и структурно-механических свойств ряда модельных систем основ установлено, что целесообразно приготовление мази с экстрактом окопника лекарственного на основе, состоящей из ПЗ0-400 и ПЗ0-1500 в соотношении 8:2.

3. Отработана технология приготовления мази "Оклевин", включающая в себя: измельчение и смешение экстракта окопника лекарственного и левомицетина по правилам приготовления сложных порошков, растирание полученного порошка с частью ПЗ0-400 нагретого до 45°-50°С и последующее разбавление образовавшейся пульпы расплавленной и

охлажденной до 45°-50°С основой, состоящей из оставшейся части ПЗ0-400 и рассчитанного количества ПЗ0-1500.

4. Изучены физико-химические свойства (структурно-механические характеристики и осмотические свойства) разработанного препарата. Установлено, что предлагаемая мазь обладает хорошими потребительскими свойствами (намазываемость, прилипаемость, экструзия из туб) и уровень ее осмотической активности (291%) оптимален для препаратов, предназначенных для лечения гнойно-воспалительного процесса в его первой фазе при переходе во вторую.

5. Исследованы качественные характеристики мази "Оклевин", определены контрольные параметры дисперсности и рН, которые заложены в ВФС.

6. Разработаны методы качественного и количественного анализа составных компонентов мази.

7. Изучена стабильность мази при хранении и установлен срок годности - 2,5 года. Определены условия хранения и транспортировки препарата, а также обосновано применение в качестве упаковочного материала стеклянных банок и алюминиевых туб с лаковым покрытием.

8. Проведено сравнительное исследование антимикробного действия мази "Оклевин" в эксперименте "in vitro", а также изучена лечебная эффективность препарата на модели гнойной раны. Установлено, что предлагаемая мазь обладает хорошим антимикробным, противовоспалительным, ранозаживляющим и обезболивающим действием, на фоне абсолютной безвредности и малоаллергентности препарата по отношению к макроорганизму.

9. Разработанная на препарат "Оклевин" нормативно-техническая документация представлена в Фармакологичес-

кий комитет МЗ Украины на предмет разрешения ее клинических испытаний.

Основное содержание диссертации изложено в работах:

1. Разработка новой композиции лекарственных веществ, обладающих ранозаживляющей, противовоспалительной и антимикробной активностью / Якущенко В.А., Бирюкова С.В., Дзюбан Н.Ф., Пиминов А.Ф., Волянский Ю.Л., Прокопенко Т.С. // Микробиологический журнал №3.- Киев, 1996. - С. 41-48.
2. Экспериментальная разработка технологии изготовления мази "Оклевин" / Якущенко В.А., Дзюбан Н.Ф., Бирюкова С.В., Пиминов А.Ф., Прокопенко Т.С. // Фармаком № 11/12. - Харьков, 1995. - С. 38-41.
3. Якущенко В.А. Экспериментальные исследования с целью выбора носителя комбинированной мази. // Юбилейная конференция молодых ученых, посвященная 70-летию института: Тез. докл. науч. конф. - Харьков, 1993, С.103.
4. Якущенко В.А., Дзюбан Н.Ф. Проведение микробиологических исследований по созданию комбинированной наружной лекарственной формы противовоспалительного, ранозаживляющего действия. // Юбилейная конференция молодых ученых, посвященная 70-летию института. - Харьков, 1993, С.104.
5. Якущенко В.А., Пиминов А.Ф., Прокопенко Т.С. Разработка лекарственной формы противовоспалительного действия для наружного применения. // Актуальные вопросы микробиологии, эпидемиологии и иммунологии инфекционных болезней. Прогр. и тез. докл. науч. -

*Всё это в
Волянский
и Якущенко
статья*

- практ. конф. - Харьков, 1993, С. 395. - 397
6. Разработка методов анализа новых препаратов с экстрактом О.Л. / Якущенко В.А., Пиминов А.Ф., Давтян Л.Л., Прокопенко Т.С. // Новое в медицине: теория и практика: Тез. докл. науч. конф. - Харьков, 1994. - С.87.
 7. Репаративная активность препаратов, содержащих экстракт О.Л. / Давтян Л.Л., Пиминов А.Ф., Якущенко В.А., Вихтинская И.Л. // Новое в медицине: теория, практика: Тез. докл. науч. конф. - Харьков, 1994, С.13.
 8. Лечение экспериментального воспалительного процесса лекарственными препаратами, содержащими экстракт О.Л. / Пиминов А.Ф., Якущенко В.А., Давтян Л.Л., Вихтинская И.Л. // Новое в медицине: теория и практика: Тез. докл. науч. конф. - Харьков, 1994. - С.58.
 9. Исследование антимикробной активности мази "Оклевин" в эксперименте "in vivo" на модели гнойной раны / Якущенко В.А., Дзюбан Н.Ф., Пиминов А.Ф., Бирюкова С.В., Волянский Ю.Л. // Идеи И.И. Мечникова и развитие современного естествознания: Тез. докл. междунар. науч. конф. - Харьков, 1995, С. 370.
 10. Изучение стабильности мази "Оклевин" в процессе хранения в различных видах упаковочного материала / Якущенко В.А., Дзюбан Н.Ф., Пиминов А.Ф., Бирюкова С.В., Волянский Ю.Л. // Идеи И.И. Мечникова и развитие современного естествознания: Тез. докл. междунар. науч. конф. - Харьков, 1995, С. 371.

Якущенко В.А. Розробка та дослідження комбінованого препарату з екстрактом окопника лікарського для лікування гнійно-запального процесу у першій, при переході у

другу фазу його протікання.

Диссертация на догагання наукового ступіню кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю - 15.00.01 - технологія ліків; Запорізький медичний університет, Запорожжя, 1996. Захищається рукопис.

На підстав широкого спектру фізико-хімічних, технологічних та мікробіологічних досліджень встановлені склад та технологія комбінованої мазі "Оклевін", вчені її властивості, стабільність при зберіганні, розроблені методи якісного та кількісного аналізу. Рекомендується для лікування гнійно-запального процесу у першій, при переході у другу фазу його протікання.

Yakyschenko U.A. Development and investigation of combined drug preparation with extracti Symphiti officinalis for treatment of purulent and inflammatory process in the first stage, during transition into its second stage.

On the basis of wider range of physical and chemical, technological and microbiological investigations composition and technology of combined unguentum "Oklevin" are determined their properties and stability in storage are studied, of quantitative and qualitative analysis are developed. The drug preparation is recommended for treatment of purulent and inflammatory process in the first stage and during the transition of the first stage into second.

Ключевые слова: мазь, экстракт окопника лекарственного, левомицетин.

Іскра