

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УССР
Харьковский государственный фармацевтический институт

На правах рукописи
Для служебного пользования
Экз. №

ПЕРЦЕВ
Иван Матвеевич

**БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ
ОБОСНОВАНИЕ СОСТАВОВ И
ТЕХНОЛОГИИ МАЗЕЙ С
АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМИ И
АНЕСТЕЗИРУЮЩИМИ ВЕЩЕСТВАМИ**

15.00.01. — технология лекарств и организация
фармацевтического дела

А в т о р е ф е р а т
диссертации на соискание ученой степени
доктора фармацевтических наук

Харьков — 1980

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. В современных условиях увеличение производства и расширение ассортимента лекарств, в том числе и мазей, неразрывно связано с повышением их качества. Существующие мази, несмотря на их широкое использование в фармакотерапии различных заболеваний, отвечают современным требованиям далеко не в полной мере. Это диктует настоятельную необходимость в создании новых лекарств для наружного применения, а также совершенствование существующих с учетом влияния многочисленных фармацевтических факторов на их эффективность.

Особую значимость приобретают повышенные требования к мазям для лечения гнойных ран, которые, наряду с антибактериальным действием, должны обеспечивать выраженный осмотический и обезболивающий эффект на рану, стимулировать рост грануляций и влиять положительно на иммунологическую реактивность организма. Такой гаммы свойств можно добиться только при создании комбинированных лекарств, содержащих лекарственные средства с определенными заданными свойствами в сочетании с научно обоснованным составом вспомогательных веществ, активно влияющих на их высвобождение, всасывание и биотрансформацию в организме и, в конечном итоге, более выраженный лечебный эффект. Существенное значение имеет и экономическая сторона вопроса, так как в стационарах и поликлиниках ежегодно лечатся миллионы больных с хирургической инфекцией, стоимость лечения и содержания которых исчисляется миллиардами рублей.

В связи с изложенным, проблема изыскания новых носителей и рациональной технологии изготовления, обеспечивающие получение более стабильных мазей, обладающих высокой терапевтической эффективностью и минимальным побочным действием, является актуальной и отвечает задачам, вытекающим из решений XXV съезда КПСС в области здравоохранения.

Цель работы. Целью настоящей работы явилось изучение проблемы создания научно-обоснованных составов и разработки технологии методов оценки качества мазей, используемых для лечения гнойных ран и дерматологических заболеваний; расширение номенклатуры и повышение их эффективности.

Основные задачи исследования. Выполнение поставленной цели потребовало решение следующих задач:

— проведение широких биофармацевтических исследований по изучению влияния природы вспомогательных веществ и фармацевтических факторов на процессы высвобождения, всасывания и биотрансформации в организме антибиотиков, сульфаниламидов и местноанестезирующих средств из мазей;

— разработка теоретически и экспериментально обоснованных составов мазей для дерматологической практики и комбинированных мазей на водорастворимой основе для лечения гнойных ран; обладающих многонаправленным действием на различные этиопатогенетические компоненты воспалительного процесса;

— разработка технологии и методов анализа предложенных мазей;

— проведение исследований по установлению основных показателей качества мазей и обоснования сроков их годности;

— изучение специфической активности и безвредности мазей, подготовка материалов и рекомендаций по их практическому использованию.

Научная новизна. Предложены и теоретически обоснованы пути создания комбинированных мазей на водорастворимой основе для лечения гнойных ран (левомеколь, левонорсин, левосин).

Научно и экспериментально обоснована целесообразность создания полимиксиновой и неомициновой мазей на основе полимерных носителей (метилцеллюлозный и натрий-карбоксиметилцеллюлозный гели).

Разработан способ получения водных растворов эритромицина путем его сочетания с гидрофильным полимером поливинилпирролидоном.

На основании теоретического обобщения и экспериментального подтверждения развито положение о значении вида лекарственной формы как важнейшего фармацевтического фактора, определяющего терапевтическую эффективность лекарственных веществ при лечении локальных очагов инфекции. Для лечения воспаленных инфильтратов рекомендовано использовать мази, терапевтическая активность которых находится в прямой зависимости от природы мазевой основы.

Практическая ценность. На основании биофармацевтических и физико-химических исследований предложены составы комбинированных мазей (левомеколь, левонорсин, левосин) на водорастворимой основе, разработана технология и методы их анализа. Клиническое изучение подтвердило высокую лечебную эффективность предложенных мазей, обеспечивающую сокращение сроков лечения гнойных ран и позволяющую получить значительный экономический эффект.

Использование предложенных мазей в условиях особого периода позволит более эффективно препятствовать развитию гнойно-воспалительной реакции в ране и тем самым обусловит возможность ее первичной хирургической обработки в более поздние сроки.

В качестве эффективного противовоспалительного и некролитического средства для лечения гнойных ран предложен 30% раствор полиэтиленгликоля, который не оказывает отрицательного воздействия на рану и значительно превосходит 10% раствор натрия хлорида по силе и продолжительности действия.

Предложены новые прописи полимиксиновой и неомициновой мазей на метилцеллюлозном и натрий-карбоксиметилцеллюлозном гелях, обладающих более выраженной противомикробной активностью и стабильностью по сравнению с заводскими образцами, содержащими в 4 раза большее количество антибиотиков.

Разработанная нормативно-техническая документация на предложенные лекарства утверждена Фармакологическим комитетом МЗ СССР.

В настоящее время мази — левомеколь, левонорсин, левосин и полимаксиновая — успешно проходят клинические испытания. Технология и методы анализа полимиксиновой мази апробированы в заводских условиях с положительным результатом.

Результаты диссертационной работы внедрены в учебный процесс в виде учебно-методических рекомендаций по технологии лекарств.

Апробация работы. Основные положения диссертационной работы доложены на научных конференциях Харьковского фармацевтического института (1971—1979 гг.); II съезде фармацевтов Украинской ССР (Львов, 1972); II Всесоюзном съезде фармацевтов (Рига, 1974); II Международном симпозиуме по биофармации и фармакокинетике с участием Международной фармацевтической федерации (ЧССР, 1974); межобластной научно-практической конференции фармацевтов Харьковской, Полтавской и Сумской областей (Харьков, 1974); X областной конференции фармацевтов (Сумы, 1974), научно-практической конференции фармацевтов УССР «Достижения и перспективы развития методов приготовления и анализа лекарств» (Харьков, 1975); Всесоюзном симпозиуме «Физиологическая роль ПАВ» (Черновцы, 1975); I Всесоюзном симпозиуме по биофармации (Минск, 1976); I съезде фармацевтов Латв ССР (Рига, 1977); III Международном симпозиуме по биофармации и фармакокинетике с участием Международной фармацевтической федерации (Братислава, 1978); III съезде фармацевтов УССР (Харьков, 1979); VIII съезде хирургов и III съезде гематологов и трансфузиологов Белоруссии (Минск, 1979); Всесоюзной конференции «Химиотерапия бактериальных инфекций» (Алма-Ата, 1979); выездном заседании Союзной проблемной комиссии № 3 МЗ СССР «Рана и раневая инфекция» (Харьков, 1979).

Связь задач исследования с проблемным планом фармацевтических наук. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планами научно-исследовательских работ Харьковского фармацевтического института за 1970—1979 гг. и проблемы № 35 АМН СССР «Фармация» (тема «Фармацевтическая технология и биофармация»).

В диссертацию включены также результаты исследований, выполненных по плану НИР Союзной проблемы № 3 Минздрава СССР (Приказ МЗ СССР № 273 сс от 27 декабря 1977 г., тема № 55а «Разработка многокомпонентных мазей на водорастворимой основе для лечения гнойных ран». Заказчик ЦВМУ МО СССР и МЗ СССР).

Публикация. По теме диссертации опубликовано 42 работы, в том числе 2 учебно-методические рекомендации; получено I авторское свидетельство.

Объем и структура диссертационной работы. Диссертация состоит из введения, обзора литературы (1 глава), экспериментальной части (2—7 главы), выводов, библиографии, приложений и содержит 507 страниц машинописного текста, 88 таблиц и 40 рисунков. Библиографический указатель включает 438 источников отечественной и 215 — зарубежной литературы.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

В обзоре литературы (глава 1) представлен анализ современного состояния и тенденций развития производства мазей в нашей стране и за рубежом, их применения в медицинской практике; дана классификация мазевых основ и поверхностно-активных веществ (ПАВ), применяемых для изготовления мазей; обсуждены биофармацевтические и фармакокинетические проблемы в технологии мягких лекарств, а также вопросы комбинированной терапии гнойной инфекции. На основании и в свете этих данных определены и обоснованы направления исследований, результаты которых представлены и обсуждены в последующих главах диссертации.

В главе второй диссертации приведено описание методов, использованных при изучении процессов высвобождения и всасывания лекарственных веществ из мазей; методы, характеризующие биологическую безвредность мазевых основ и мазей, а также методы, предложенные и модифицированные автором для определения левомицетина, стрептомицина сульфата и сульфаниламидных препаратов в биологических жидкостях и тканях.

В главе третьей приведены данные экспериментального изучения влияния природы вспомогательных веществ и некоторых фармацевтических факторов на кинетику высвобождения лекарственных веществ из мазей, приготовленных на основах различного состава, а также изучения их относительной стабильности.

В главе четвертой представлены результаты изучения влияния природы мазевой основы и фармацевтических факторов на процесс всасывания лекарственных веществ из мазей.

В главе пятой изложены результаты изучения влияния природы вспомогательных веществ, вида лекарственной формы и способа ее применения на кинетику всасывания и биотрансформацию лекарственных веществ в организме экспериментальных животных.

Шестая глава посвящена разработке составов и технологии приготовления метилцеллюлозного и натрий-карбоксиметилцеллюлозного гелей и мазей на их основе (полимиксиновой и неомициновой, соответственно), а также содержит основные результаты исследования их специфического действия и безвредности.

Седьмая глава содержит теоретические и экспериментальные данные по обоснованию рациональных составов и разработке технологии и методов анализа 30% раствора полиэтиленгликоля 400

и комбинированных мазей (левомеколь, левонорсин, левосин), для лечения гнойных ран; данные о физико-химических и фармакологических исследованиях, характеризующих специфическое действие и безвредность мазей.

Все главы диссертационной работы взаимосвязаны. Структура диссертации основывается на логической последовательности изложения результатов исследований.

I. Изучение влияния природы вспомогательных веществ и фармацевтических факторов на кинетику высвобождения лекарственных средств из мазей

Разработка новых и совершенствование существующих лекарственных форм проводились на основе широких биофармацевтических исследований, позволяющих выяснить влияние различных факторов на процессы высвобождения лекарственных веществ из носителей различной природы, их биологическую доступность и биотрансформацию в организме.

Сравнительное изучение высвобождения антибиотиков ряда пенициллина (натриевые соли ампициллина, бензилпенициллина, метициллина и оксациллина) из мазей проведено на 39 мазевых основах различного состава. Мазевые основы и мази с антибиотиками готовились с учетом рекомендаций ГФ СССР X изд. Диффузионная способность и стабильность мазей оценивалась с помощью микробиологического теста свежеприготовленных образцов и после их хранения в течение 18 месяцев при различных температурах условиях ($+5^{\circ}$ и $+20^{\circ}\text{C}$).

Результаты исследований показали прямую зависимость степени высвобождения антибиотиков и их стабильности в мазях от природы используемой мазевой основы. Лучшими носителями во всех случаях оказались мазевые основы, содержащие спирты шерстного воска (СШВ) и аминобентонитовые гели.

Показана возможность создания комбинированных мазей с ампициллином натрия и оксациллином натрия, изучен их антимикробный спектр, установлен оптимальный состав мазевой основы.

Сравнительное изучение кинетики высвобождения антибиотиков: левомецетина, неомицина сульфата, полимиксина М сульфата, стрептомицина сульфата, тетрациклинов, сульфаниламидных препаратов и местноанестезирующих средств с использованием 33 мазевых основ различной химической природы (см. табл. 1, где приведены наиболее характерные основы) позволило выявить перспективные мазевые основы, обеспечивающие относительно высокую степень высвобождения и сохранения активности препаратов по сравнению с промышленными образцами; доказана необходимость дифференцированного подхода к выбору мазевой основы для каждого антибиотика. Этот вывод подтвержден также исследованиями с использованием радиоактивных изотопов.

Изучение высвобождения сульфаниламидных препаратов (ме-

Мазевые основы, используемые при приготовлении масел

Вспомогательные вещества	С о с т а в м а з е в о й о с н о в ы, г														
	I	II	IV	VII	VIII	IX	XVII	XVIII	XXI	XXIV	XXV	XXVII	XXVIII	XXIX	XXX
Вазелин	100	90	95	—	80	10	60	—	—	—	—	—	—	—	60
Вода дистиллированная	—	—	—	—	—	—	30	62,8	—	—	—	—	—	58	—
Воск	—	—	5	30	—	—	—	—	—	74	84	—	—	—	—
Воски эмульсионные	—	—	—	—	—	—	—	7	—	—	—	—	—	—	—
Глицерин	—	—	—	—	—	—	—	12,5	—	20	10	—	—	—	—
Консервант	—	—	—	—	—	—	—	0,2	0,04	—	—	—	—	—	—
Ланолин безводный	—	10	—	—	10	—	—	—	—	—	—	—	—	—	40
Масло абрикосовое	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	90	—	—	—
Масло вазелиновое	—	—	—	—	10	60	—	7,5	25	—	—	—	—	35	—
Масло оливковое	—	—	—	70	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Метицеллюлоза	—	—	—	—	—	—	—	—	—	6	—	—	—	—	—
Натрий-КМЦ	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	6	—	—	—	—
Октадециламинобентонит	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	10	—	—	—
Полиэтиленгликоль 400	—	—	—	—	—	—	—	—	12	—	—	80	—	—	—
Полиэтиленгликоль 1500	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	20	—	—	—
Спирт цетостеариловый	—	—	—	—	—	—	—	—	25	—	—	—	—	—	—
СПВ	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Твин 80	—	—	—	—	—	6	—	—	2	—	—	—	—	—	—
Триэтаноламинобентонит	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	7	—	—
Церезин	—	—	—	—	—	24	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Эмульгатор Т-2	—	—	—	—	—	—	10	—	—	—	—	—	—	—	—
Эсилон-5	—	—	—	—	—	—	—	10	—	—	—	—	—	—	—

тоды хроматографии на бумаге и диффузия в 2% агаровый гель, содержащий 5% реактива Эрлиха) и местноанестезирующих средств из мазей показало, что на этот процесс заметное влияние оказывают как физико-химические свойства действующего вещества, так и природа мазевой основы. Это влияние усиливается с увеличением гидрофильности носителя и растворимости инкорпорированного вещества. Качественная зависимость действия указанных факторов на кинетику высвобождения веществ из мазей была подтверждена количественной (калориметрический метод) оценкой, которая также выявила прямую зависимость высвобождения сульфаниламидов из исследуемых основ от их растворимости. Степень высвобождения сульфацил-натрия, сульфадимезина и этазола из мазей составила на вазелиновой основе: 5,8%, 3,2%, 1,9%; на эмульсионной (XXI): 27,2%, 13,2%; 8,9%; на полиэтиленгликолевой (XXVII): 58,1%, 22,3%; 19,8%; на ЭВСОТ (XXIX): 70,0%; 10,7%, 7,9% соответственно.

На высвобождение лекарственных веществ из мазей определенное влияние оказывает тип используемой эмульсии. Изучаемые вещества во всех случаях лучше диффундировали из эмульсий типа м/в по сравнению с эмульсиями типа в/м; их диффузия возрастала с увеличением в системе количества водной фазы (табл. 2).

Исследованиями по оценке влияния технологических факторов на диффузию исследуемых веществ из мазей было показано, что на этот процесс заметное влияние оказывают такие факторы, как природа вспомогательных жидкостей, используемых при растирании или растворении вещества при его внедрении в основу, дисперсность вещества, а также способ его внедрения в основу, особенно эмульсионную.

2. Изучение влияния природы мазевой основы и фармацевтических факторов на кинетику всасывания лекарственных веществ из мазей и их биотрансформацию в организме

При изучении влияния фармацевтических факторов на процессы всасывания лекарственных веществ (антибиотики, сульфаниламиды, местноанестезирующие средства) мази готовились на различных основах, что позволяло выбрать условия, при которых химический состав и физические свойства компонентов способствовали оптимальному проявлению биологической активности каждой исследуемой мази.

Данные, полученные при изучении кинетики всасывания лекарственных веществ из мазей, свидетельствуют о влиянии химической природы мазевой основы и свойств лекарственных веществ на этот процесс. Максимальная концентрация кратковременно действующих сульфаниламидов в крови кроликов достигается че-

Влияние типа эмульсионной системы на высвобождение вещества из масел

Состав основы, г			Тип эмульсии	Диаметр образовавшихся зон, мм				
воск	вода	масло		норсуль- фазол	сульфади- мезин	левомице- тин	вазелиновое масло	анестезин оливковое масло
8,4	8,3	83,3	м/в	—	—	$23,3 \pm 0,3$	—	—
»	25,0	66,6	»	—	—	$22,6 \pm 0,3$	—	—
»	41,6	50,0	»	$14,7 \pm 0,3$	$16,5 \pm 0,5$	22,3	$19,2 \pm 0,4$	$21,5 \pm 0,5$
»	50,0	41,6	»	$14,3 \pm 0,3$	$15,7 \pm 0,3$	$21,2 \pm 0,4$	$17,4 \pm 0,2$	$21,2 \pm 0,2$
»	66,6	25,0	в/м	$12,1 \pm 0,3$	$14,0 \pm 0,5$	19,8	$15,9 \pm 0,3$	$20,8 \pm 0,4$
»	83,3	8,3	»	$11,4 \pm 0,4$	$12,8 \pm 0,2$	$18,9 \pm 0,3$	$15,0 \pm 0,5$	$21,4 \pm 0,2$

Примечание: (—) — эмульсионная система была не стабильной и расслаивалась.

рез 2—3 часа после нанесения мази (табл. 3), а сульфаниламидов длительного действия — через 4—10 часов (табл. 4), а затем постепенно снижается. Влияние природы мазевой основы на биологическую доступность водорастворимых сульфаниламидов проявля-

Таблица 3

Кинетика всасывания норсульфазола из мазей, приготовленных на различных основах

Мазевая основа	Продолжительность опыта, ч				
	1	2	3	6	10
	Концентрация вещества в крови, мкг/мл				
Вазелин-ланолин 9:1 (II)	29,4±5,4	35,0±6,1	27,5±5,7	18,5±2,8	12,0±0,3
Вазелин-воск 9,5:0,5 (IV)	26,6±2,4	41,0±0,54	39,6±4,1	18,9±2,4	13,0±3,3
Масло оливковое — воск 7:3 (VII)	41,2±2,8	47,0±0,3	42,5±6,5	27,0±3,0	10,0±0,4
Абсорбционная (IX)	25,0±2,8	28,6±3,4	27,6±2,3	20,0±1,7	10,8±0,7
Эмульсионная м/в (XVIII)	27,3±4,3	33,0±3,3	28,3±5,4	12,5±2,5	10,0±2,9
Гидрофильная ХНИХФИ (XXI)	43,1±7,1	54,2±4,8	63,0±0,4	27,3±5,3	17,7±2,8
Метилцеллюлозный гель (XXIV)	28,5±2,8	33,3±6,0	43,3±3,9	39,3±3,4	26,3±4,5
Полиэтиленгликолевый гель (XXVII)	59,7±3,0	97,5±0,7	71,0±4,0	44,0±2,1	32,5±0,7
Бентонитовый гель (XXVIII)	36,5±1,4	40,7±7,1	48,0±5,8	34,8±1,8	14,5±0,7
Вазелин-ланолин 6:4 (XXX)	25,0±4,8	39,5±3,8	45,5±3,3	39,0±5,3	16,2±2,1

Таблица 4

Кинетика всасывания сульфадиметоксина из мазей, приготовленных на различных основах

Мазевая основа	Продолжительность опыта, ч						
	1	3	6	10	24	30	48
	Концентрация вещества в крови, мкг/мл						
II	21,7±0,1	25,5±0,7	28,5±0,1	37,5±0,4	35,2±4,1	33,5±0,7	11,5±0,1
IV	20,0±1,2	24,2±0,7	34,2±1,4	39,5±1,5	34,0±0,1	32,7±3,3	12,5±0,7
VIII	28,5±2,5	32,7±1,8	35,5±0,7	44,0±0,5	24,5±2,1	22,0±4,4	5,7±1,2
XXI	16,2±1,6	33,2±0,1	43,2±4,8	62,0±4,1	57,5±6,5	42,5±2,4	25,7±0,7
XXIV	26,2±1,8	55,2±3,6	57,0±1,7	71,0±3,1	65,5±3,3	54,5±2,8	16,5±2,1
XXVIII	20,0±2,0	86,7±6,5	113,5±6,3	26,0±2,0	112,5±3,5	65,2±3,1	37,5±0,7
XXVII	12,5±0,7	19,0±0,7	27,5±2,4	35,5±1,7	26,5±2,5	26,0±2,7	10,5±0,7

лось более четко по сравнению с нерастворимыми или плохо растворимыми. Сульфаниламиды длительного действия (сульфадиметоксин, сульфапиридазин, сульфамонометоксин) более легко всасываются из водорастворимых носителей. Полиэтиленгликолевый

и метилцеллюлозный гели обеспечивают высокую концентрацию веществ в крови на протяжении 30—48 часов.

Изучение всасывания левомецитина (табл. 5) и стрептомицина сульфата из мазей колориметрическим методом показало, что гидрофильные основы (полиэтиленгликолевый, бентонитовый, метилцеллюлозный гели, ЭВСОТ и др.) обеспечивают более быстрое всасывание антибиотиков по сравнению с гидрофобными основами; максимальная концентрация веществ в крови достигается через 3—6 часов.

Таблица 5

Кинетика всасывания левомецитина из мазей, приготовленных на основах различной химической природы

Мазевая основа	Продолжительность опыта, ч			
	1	3	6	10
	Концентрация вещества в крови, мкг/мл			
II	36,6±1,7	40,9±1,9	41,0±2,8	16,9±1,4
IV	21,5±2,6	26,5±1,6	27,1±1,7	15,1±1,0
VII	18,0±1,0	48,0±7,0	33,3±6,7	30,4±1,0
VIII	47,5±2,6	57,0±2,4	61,7±2,6	31,2±5,9
IX	13,5±1,5	47,5±6,5	23,5±1,6	21,0±1,0
XVIII	25,3±1,0	56,5±2,6	45,5±0,7	21,5±2,5
XXI	44,9±2,0	95,0±0,5	75,0±4,9	36,5±1,6
XXIV	15,7±1,8	81,0±6,4	106,7±6,4	44,0±4,8
XXVII	31,2±2,1	121,2±4,1	94,2±5,8	34,8±2,8
XXVIII	49,5±3,9	146,1±1,5	142,7±3,4	43,9±5,5
XXX	40,0±2,0	42,0±1,4	45,7±1,6	38,3±3,4

Выводы о влиянии природы носителя на кинетику всасывания антибиотиков из мазей были подтверждены исследованиями с использованием радиоактивного стрептомицина сульфата. Прослеживалась корреляция результатов модельных опытов по изучению высвобождения веществ из мазей и результатов опытов на животных, позволяющих судить об их биологической доступности.

Эффективность местноанестезирующих веществ в мазях определялась по наличию мигательного рефлекса у кроликов ($n=5$) при тактильном раздражении роговицы глаза, в конъюнктивный свод которого закладывалась мазь. Результаты исследований (табл. 6) показали, что 5% мази, содержащие тримекаин, превосходят по своей активности 10% мази с анестезином и новокаином и примерно одинаковы по продолжительности анестезии с 1% мазями дикаина и совкаина. Существенное влияние на время наступления и продолжительность анестезирующего действия оказывает химическая природа лекарственного вещества и мазевой основы. Это определяет необходимость индивидуального подбора состава носителя для каждого анестезирующего вещества при разработке лекарственной формы.

Влияние природы мазовой основы на длительность анестезии
местноанестезирующих средств

Мазевая основа	Длительность анестезии, мин				
	анестезин	новокаин	тримекаин	дикаин	совкаин
I	$29 \pm 2,4$	$27 \pm 4,1$	$95 \pm 1,3$	$134 \pm 0,5$	$134 \pm 0,4$
VII	$69 \pm 1,4$	$70 \pm 3,3$	$149 \pm 3,2$	$156 \pm 2,2$	$144 \pm 0,3$
VIII	$53 \pm 0,9$	$45 \pm 5,5$	$100 \pm 2,1$	$136 \pm 3,1$	$140 \pm 0,2$
XVII	$58 \pm 1,8$	$74 \pm 2,7$	$145 \pm 4,6$	$152 \pm 2,7$	$153 \pm 0,5$
XVIII	$70 \pm 2,2$	$104 \pm 3,4$	$162 \pm 2,3$	$153 \pm 2,3$	$155 \pm 0,1$
XXI	$74 \pm 0,1$	$110 \pm 4,3$	$176 \pm 1,2$	$159 \pm 0,4$	$153 \pm 0,3$
XXIV	$48 \pm 2,3$	$38 \pm 2,3$	$100 \pm 3,4$	$92 \pm 0,2$	$108 \pm 0,4$
XXV	$60 \pm 3,7$	$43 \pm 5,5$	$101 \pm 4,6$	$85 \pm 0,1$	$109 \pm 0,2$
XXX	$57 \pm 2,8$	$48 \pm 1,8$	$126 \pm 2,7$	$151 \pm 0,6$	$147 \pm 0,6$

На биологическую доступность лекарств существенное влияние оказывают также технологические факторы, которые способствуют изменению тех или иных свойств составных компонентов или лекарств в целом. Изменяя природу используемой мазовой основы (рис. 1), степень измельчения внедряемого лекарственного вещества (рис. 2) или технологические приемы (рис. 3), можно получить мази с различной активностью терапевтического действия.

Принимая во внимание сказанное, нами был разработан способ получения водных растворов эритромицина путем его сочетания с поливинилпирролидоном (положительное решение на авторскую заявку № 2546988/28—13 145931 от 25.11.77 г.), что позволяет повысить противомикробную активность эритромицина и расширить ассортимент лекарств с водонерастворимым антибиотиком.

Для выяснения влияния метода внедрения веществ на процесс их всасывания из мазей использовалась основа, содержащая в качестве эмульгатора желтый воск. Изменяя количественное соотношение водной и масляной фаз, получали эмульсии прямого и обратного действия. Данные исследования (рис. 3) показали, что, применяя различные варианты внедрения вещества в основу, можно получить мази с различной активностью. Биодоступность действующих веществ из мазей зависела от их физико-химических свойств. Таким образом, технологические операции в производстве мазей приобретают биологический смысл и должны учитываться при их создании.

Исследования по изучению влияния вида лекарственной формы и способа ее применения на кинетику всасывания лекарственных средств были проведены на кроликах с использованием аэро-

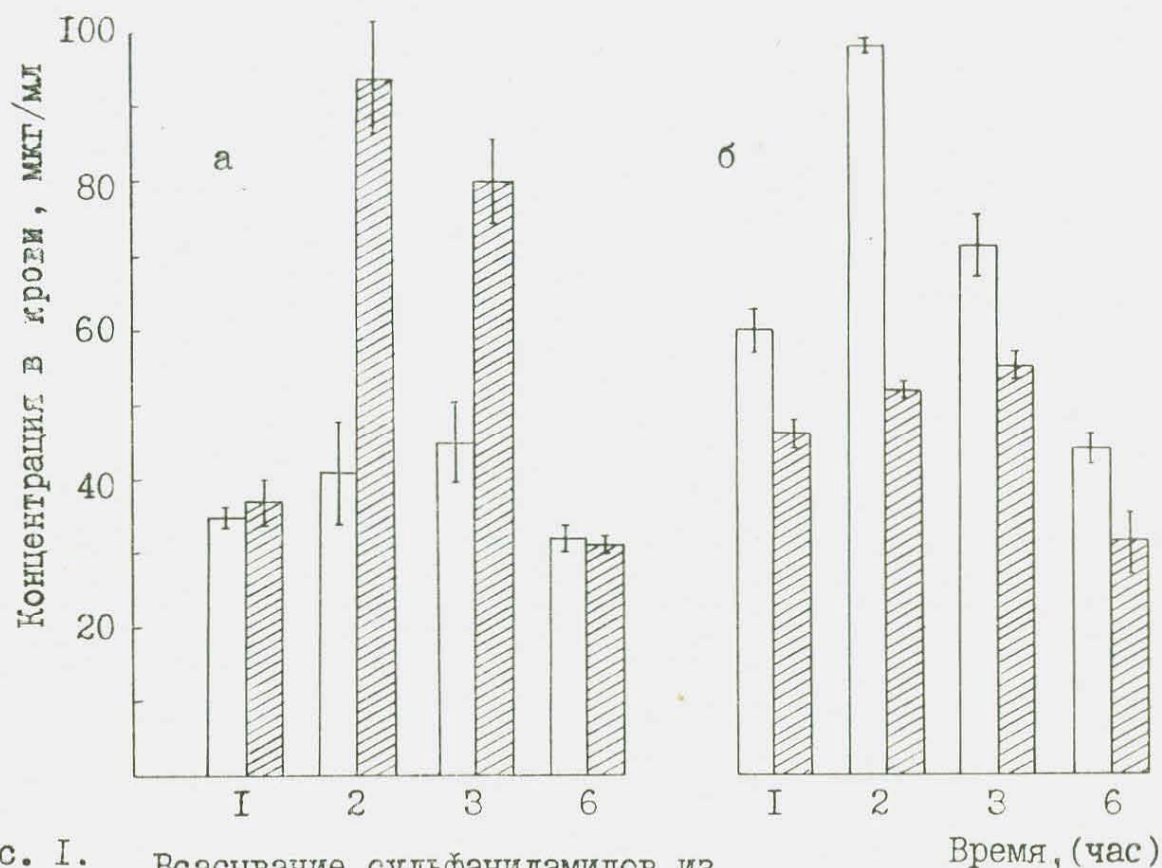


Рис. 1. Всасывание сульфаниламидов из бентонитового (а) и полиэтиленгликолевого (б) гелей

□ — норсульфазол ▨ — норсульфазол-натрия

золей, глазных капель, глазных лекарственных пленок, глазных и дерматологических мазей, линиментов, суппозиториев, которые содержали антибиотики (левомецетин, синтомицин), местноанестезирующие вещества (дикаин, новокаин, тримекаин, совкаин) и сульфаниламиды (сульфадиметоксин). Определяя концентрацию вещества в крови через равные промежутки времени после применения различных лекарственных форм, содержащих одинаковое (или известное) количество вещества, было показано влияние вида лекарственной формы, способа ее применения, природы носителя и некоторых технологических факторов на биодоступность (уровень концентрации и характер всасывания) лекарственных веществ (табл. 7).

Аналогичные результаты были получены при применении различных лекарственных форм, содержащих 3% тримекаина (рис. 4). Эффективность мазей, оцененная по длительности анестезии и времени ее наступления, существенно зависит от концентрации анестетика и ПАВ (рис. 5).

Исследования показали, что на биотрансформацию сульфадиметоксина существенное влияние оказывают природа вспомогательных веществ, вид лекарственной формы и способ ее применения (рис. 6). Аналогичные результаты получены при изучении сульфа-

Влияние вида лекарственной формы и способа ее применения на кинетику всасывания антибиотиков и сульфаниламидов (кролики, $n=8$)

Лекарственная форма, применение, доза	Время исследования, ч							
	0,5	1	2	3	4	6	8	
	Концентрация антибиотика, мкг/мл							
0,25% раствор левомецетина, глаз 3 кап. 0,0004 г/кг То же, с добавлением 1% ме- тилцеллюлозы	2,2±0,28	2,8±0,32	2,4±0,30	2,0±0,26	1,2±0,09	0,8±0,06	—	
	2,6±0,30	3,2±0,25	3,0±0,25	2,7±0,28	1,4±0,16	0,9±0,06	—	
	1,2±0,01	2,6±0,26	3,8±0,18	3,2±0,12	2,8±0,26	1,6±0,05	—	
	10,0±1,10	14,4±1,90	16,9±2,31	22,0±2,20	18,7±1,84	15,0±1,40	8,4±1,21	
	14,5±2,30	16,6±2,40	18,8±2,10	28,4±2,20	18,0±1,70	13,5±1,80	8,0±1,10	
0,06 г/кг 10% сульфадиметоксиновая мазь (XXVII), на кожу, 0,06 г/кг 10% сульфадиметоксиновая мазь (XXVII), аппликации на кожу с помощью аппарата УТП — 3М, 0,3 г/кг	—	21,8±4,30	—	32,0±3,97	—	92,5±3,90	97,6±5,20*)	
	40,2±4,10	70,0±5,70	72,2±7,20	33,0±4,20	64,2±3,30	60,4±4,80	45,8±4,70*)	
	16,0±1,80	15,2±1,20	18,0±1,80	19,9±1,90	20,0±2,84	10,2±1,12	6,4±0,72	
	18,0±1,23	22,0±2,81	28,0±2,80	69,7±5,10	28,3±2,51	21,4±2,30	14,4±2,10	
	24,0±2,20	25,0±2,82	30,0±3,31	68,0±4,30	26,9±8,45	18,3±3,21	9,0±1,91	
1% левомецетиновый аэрозоль, ректально, 0,03 г/кг Суппозитории с левомецети- ном (масло какао), ректаль- но, 0,06 г/кг Суппозитории с левомецетином (ПЭГ основа), ректально, 0,06 г/кг								

Примечание: *) Концентрация сульфадиметоксина в крови определялась через 10 часов после аппликации мази.

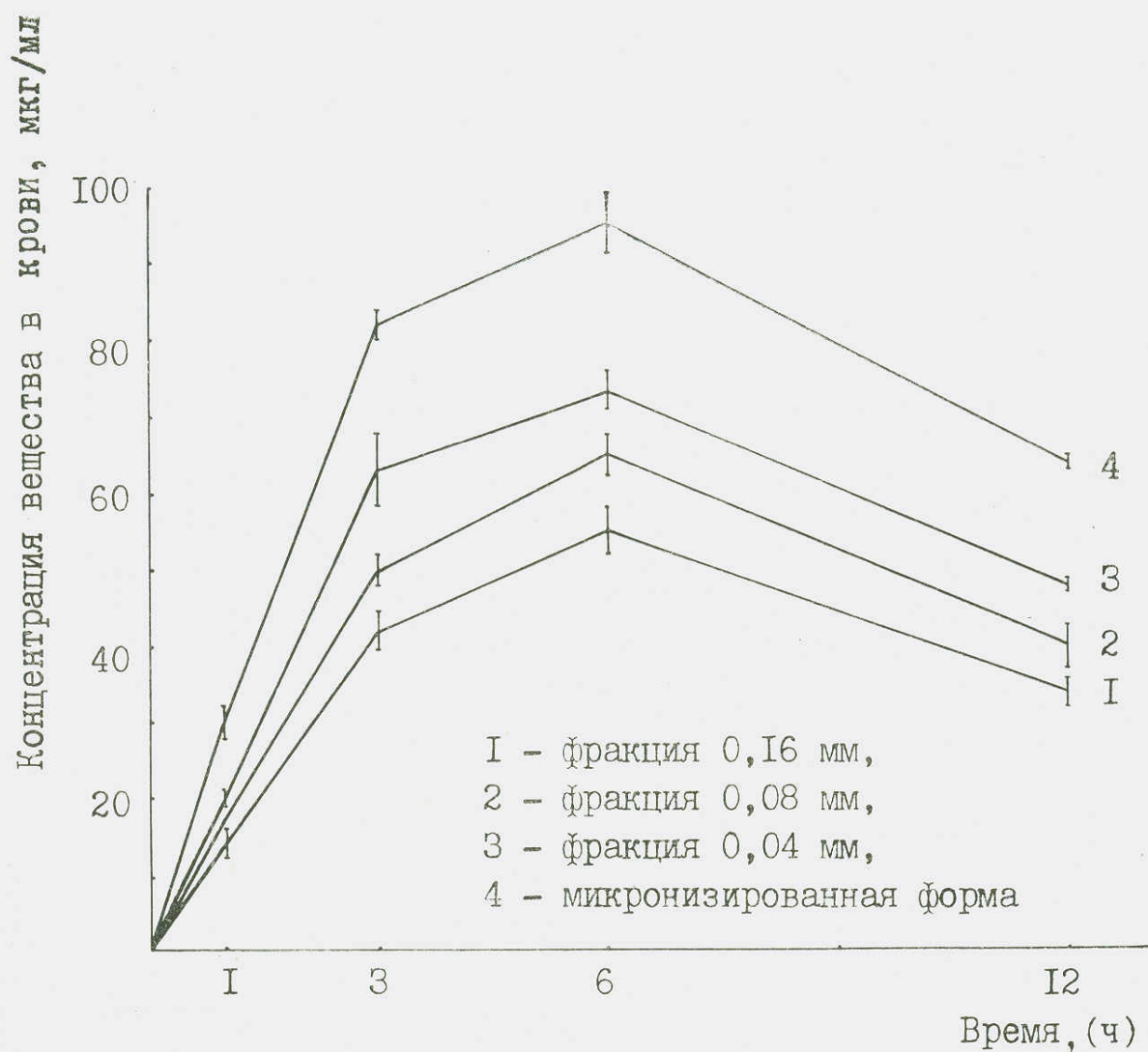


Рис. 2. Влияние степени дисперсности левомицетина на кинетику всасывания из мази на МЦ-гель :

ниламидами короткого (норсульфазол, стрептоцид, сульфацил-натрий) и длительного (сульфамонотоксина) действия.

Биотрансформация и локализация лекарственных веществ в организме в значительной степени зависит от вида лекарственной формы. Установлено, что основное количество сульфаниламидов концентрируется в поджелудочной железе, почках и печени при ректальном применении, а в коже, подкожной клетчатке и мышцах в участке, где была нанесена мазь,—при ее аппликациях. При наличии локализованных очагов инфекции (ткани, кожа), особенно при патологическом состоянии внутренних органов макроорганизма, рекомендуется применение мазей, терапевтическая активность которых находится в прямой зависимости от природы носителя. Это позволяет обеспечить в очаге максимальную концентрацию действующего вещества, длительный контакт его с источником инфекции и избежать ряда возможных побочных реакций макроорганизма на его введение.

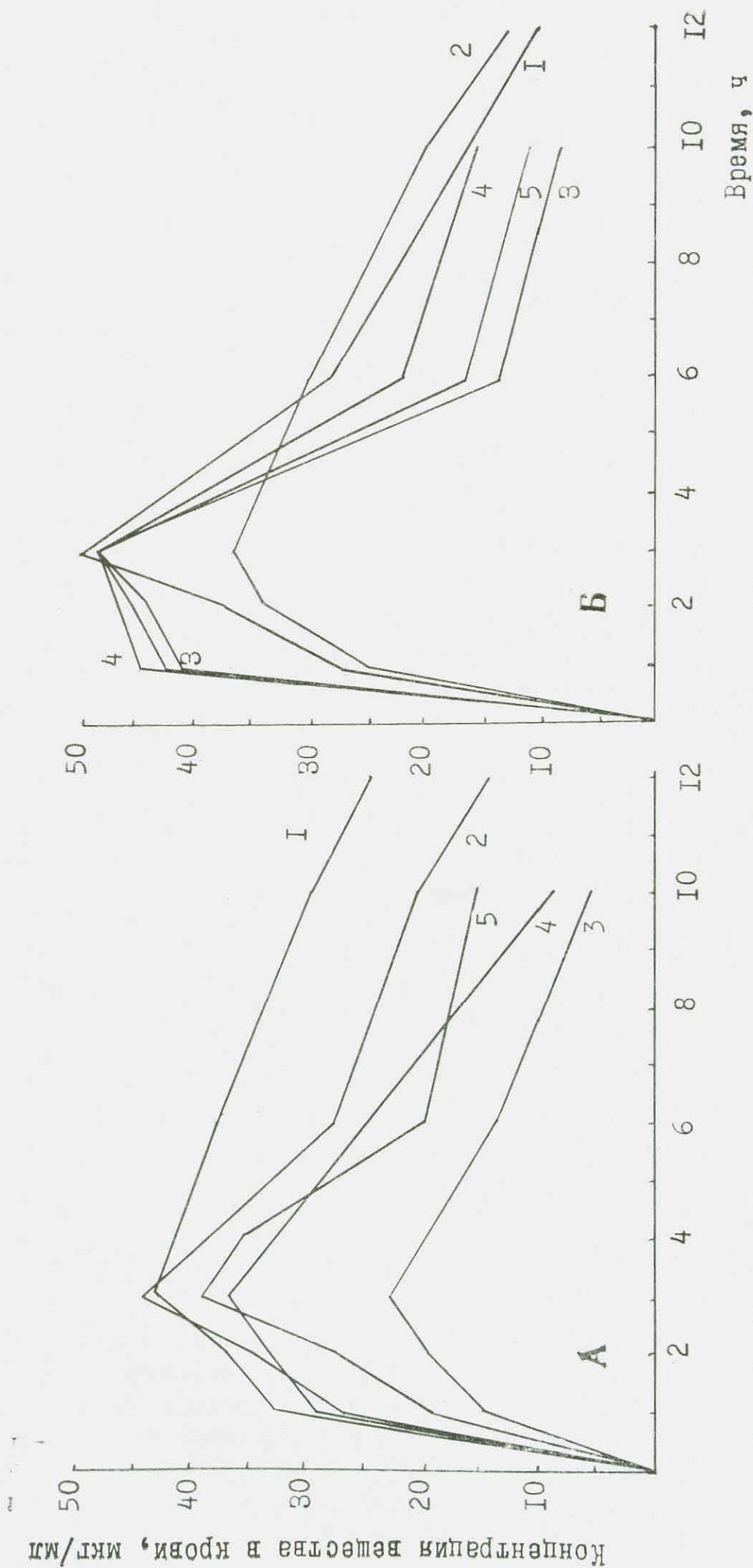


Рис. 3. Влияние метода внедрения норсульфазол-натрия (А) и норсульфазола (Б) на их кинетику всасывания из мазей на эмульсионных основах: вещество внедрено в водную (1) и масляную (2) фазы эмульсии типа в/м; водную (3), масляную (4) фазы и готовую эмульсию типа в/м.

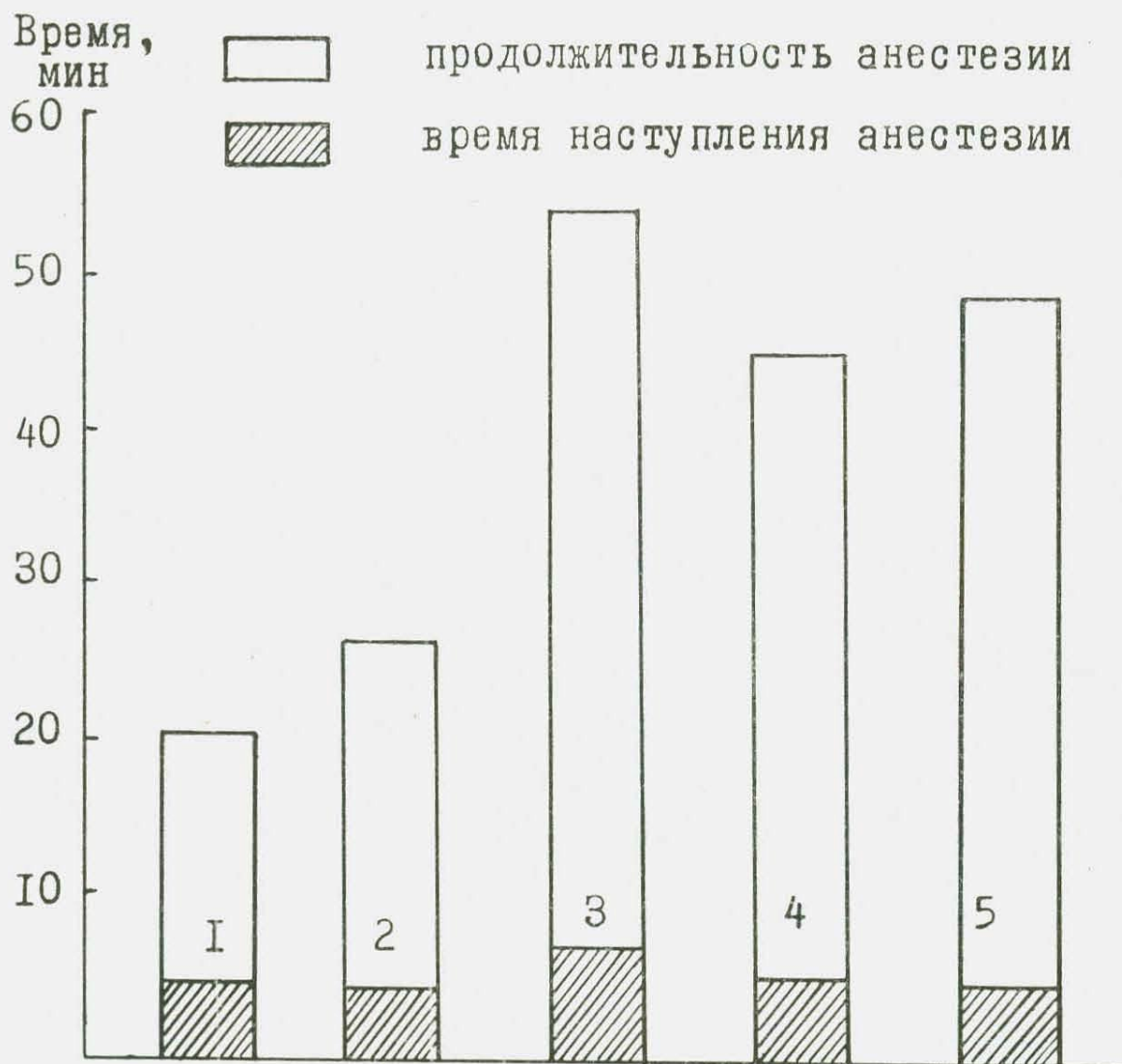


Рис. 4. Влияние вида лекарственной формы на длительность анестезии тримекаина (0,004 мг/кг, кролики): 1 – водный раствор, 2 – 1% раствор МЦ, 3 – ГЛП, 4 – мазь (ХХХ), 5 – мазь (ХХУП).

3. Разработка составов и технологии мазевых основ и мазей для применения в дерматологической практике и изучение их физико-химических и фармакологических свойств

Биофармацевтические исследования показали, что перспективными носителями при изготовлении мазей с полимиксином и неомицином могут быть производные метилцеллюлозы. В связи с тем, что МЦ гель, состав которого описан в литературе, не может быть использован при промышленном производстве мазей (высокая эластичность, плохо дозируется в тубы, быстро высыхает и плохо хранится), нами разработана новая пропись и технология геля

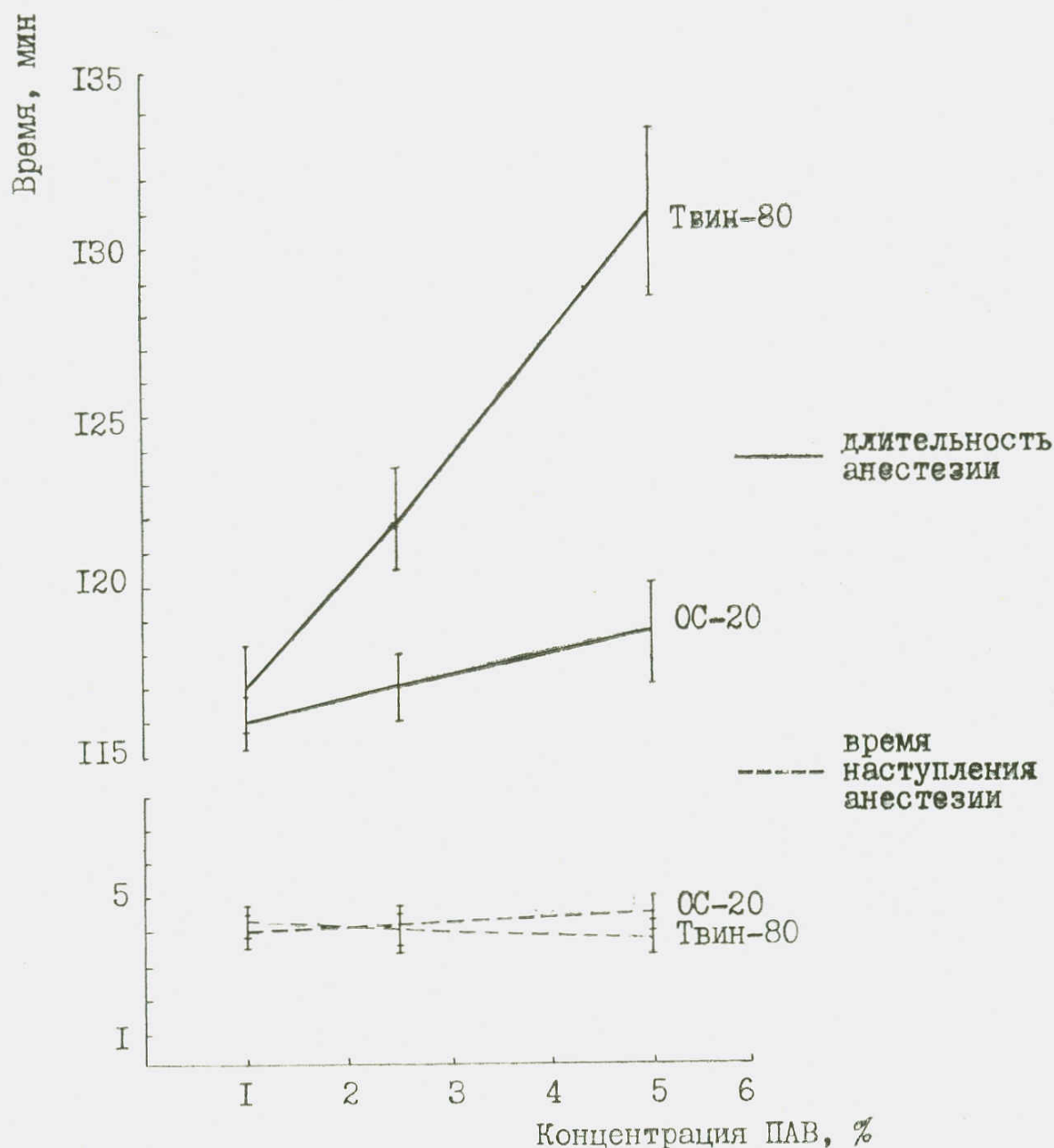


Рис. 5. Влияние поверхностно-активных веществ на активность 5% тримекаиновой мази на вазелиновой основе.

(МЦ 4, ПВП 1,5 г, ОС—20, 0,5 г, масла вазелинового 10 г, глицерина 20 г, нипагина 0,025 г и воды дистиллированной до 100 г), который представляет собой однородный продукт белого цвета и мягкой консистенции с рН 5,5—7,0.

На основе МЦ геля разработана технология полимиксиновой мази с улучшенными диффузионными, резорбирующими и смачивающими свойствами, что позволяет применять ее без предварительной очистки поверхности от некротических тканей.

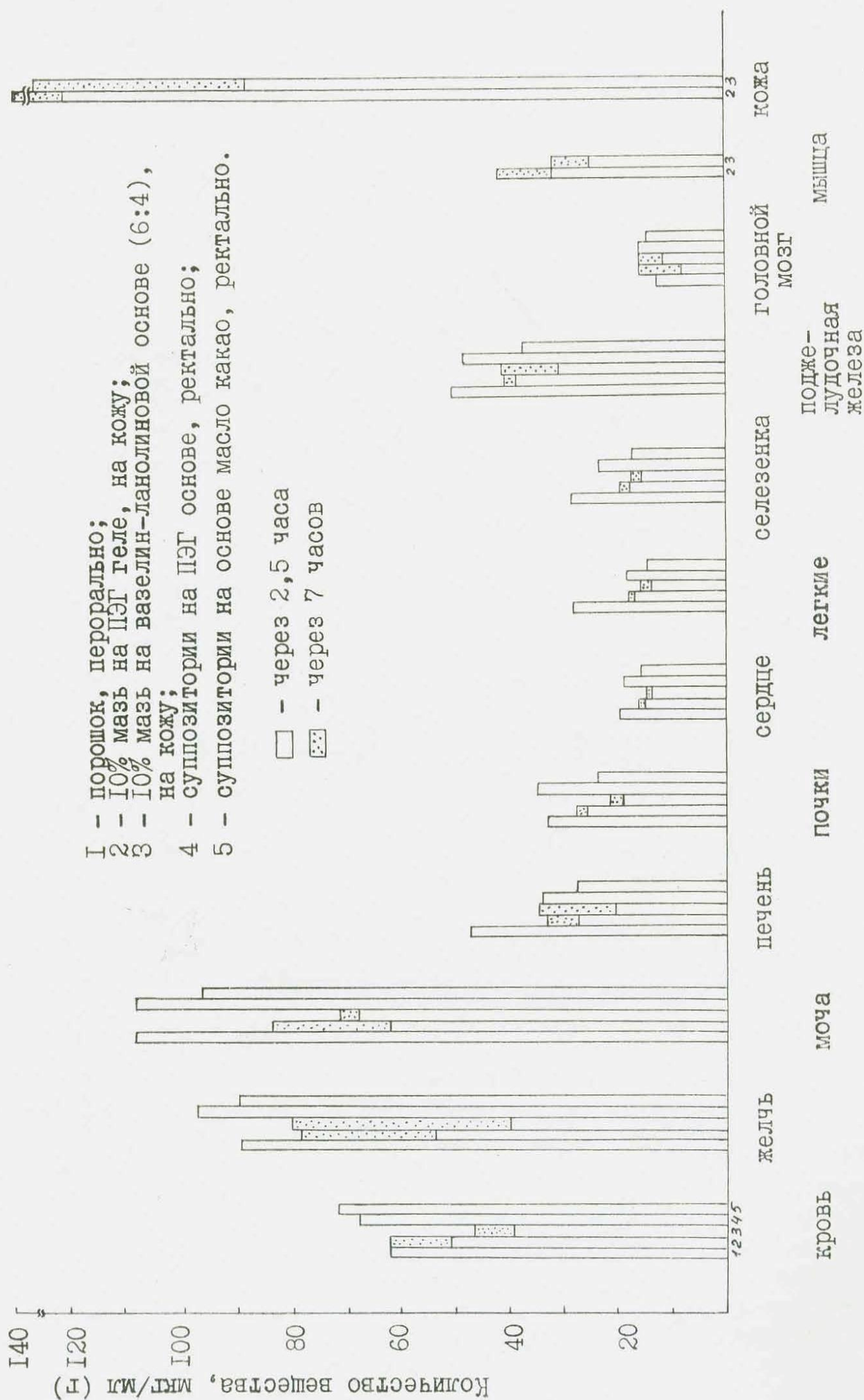


Рис. 6. Влияние вида лекарственной формы и способа ее применения на биотрансформацию сульфаметоксина у кроликов (одноразовое применение в дозе 100 мг/кг, n=5).

Полимиксиновая мазь (5000 ЕД/г) на МЦ геле имеет состав: полимиксина М сульфат (с активностью 8000 ЕД/мг) 0,0625 г, метилцеллюлозного геля до 100 г. Схематически технологический процесс приготовления мази заключается в измельчении и просеивании антибиотика; определении его количества, необходимого на одну загрузку мази с учетом активности; приготовлении мазовой основы, затем концентрата и, наконец, мази. Разработаны методы ее анализа. Мазь имеет более высокую стабильность (2 года) по сравнению с мазью, выпускаемой промышленностью (1 год).

Изучение антимикробного действия мази на МЦ геле (табл. 8) показало значительное ее преимущество по сравнению с заводским образцом мази, содержащей 20000 ЕД антибиотика в 1 г. Это позволило уменьшить количество полимиксина в мази в 4 раза (5000 ЕД/г).

Антимикробное действие полимиксиновой мази исследовано в опытах на морских свинках (модель гнойно-воспалительного процесса, воспроизведенная путем заражения культурой синегнойной палочки). По активности предложенная мазь значительно превосходила полимиксиновую мазь, производимую промышленностью и содержащую более высокую концентрацию антибиотика. Полная ликвидация воспалительного процесса наблюдалась сравнительно раньше у животных, которых лечили мазью на МЦ геле: у 86% морских свинок—на 10—11 сутки, у 100% животных—на 15 сутки. В группе животных, которых лечили мазью заводского производства, к этому сроку выздоравливали 42% морских свинок. На специфическое действие полимиксиновой мази на МЦ геле положительно влияют ее осмотические свойства, которые проявляются в течение 6—10 часов (рис. 7).

Т а б л и ц а 8

Сравнительные данные антибактериальной активности полимиксиновой мази, приготовленной на различных основах

Содержание антибиотика в мази, ЕД/г	Диаметр зоны задержки роста тест-микроба, мм		Р
	мазь полимиксиновая на МЦ геле	мазь полимиксиновая на гидрофилизированной вазелиновой основе	
2500	25,2±0,50	14,0±1,14	<0,001
5000	28,0±0,31	14,3±1,20	<0,001
10000	29,0±0,36	15,8±0,87	<0,001
20000	31,6±0,70	20,3±0,40	<0,001

ПРИМЕЧАНИЕ: Тест-микроб *Brucella bronchiseptica* (50 миллионов микробных тел в 1 мл среды).

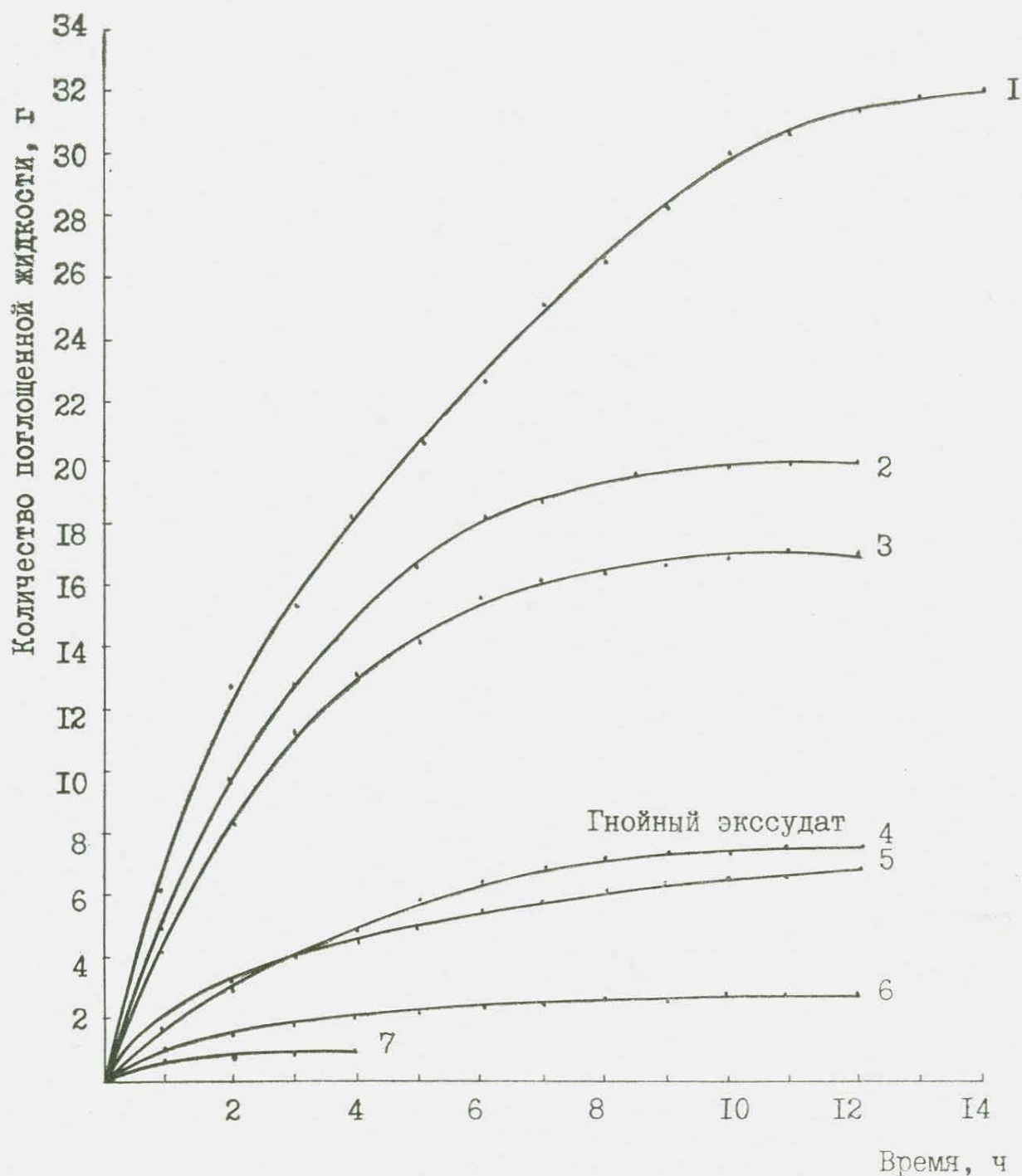


Рис.7. Осмотические свойства левомеколя (1), полиэтиленгликолевого геля (2), левонорсина (3 и 4), неомициновой мази на натрий-КМЦ геле (5), полимиксиновой мази на МЦ геле (6), 10% раствора натрия хлорида (7).

При изучении безвредности было показано, что МЦ гель и полимиксиновая мазь на этой основе в количествах, превышающих максимальную дозу для человека в 3—30 раз, обладают биологической индифферентностью и не нарушают барьерно-защитных функций кожи.

Предложен новый состав натрий-карбоксиметилцеллюлозного геля (натрий-КМЦ 4,5 г, ПВП 1,5 г, глицерина 10 г, пропилен-

гликоля 5 г, нипагина 0,025, воды дистиллированной до 100 г), разработана технология приготовления и методы анализа 0,5% неомициновой мази на этой основе. Предложенная мазь стабильна в течение 3 лет (срок наблюдения), обладает выраженными осмотическими свойствами и хорошо поглощает кожные экскреторные и секреторные продукты, что имеет большое значение при раздражениях различной природы и образовании гноя.

Специфическая активность неомициновой мази на водорастворимой основе, содержащей в 4 раза меньшее количество антибиотика по сравнению с мазью, выпускаемой медицинской промышленностью, была изучена на морских свинках при лечении экспериментальных гнойно-воспалительных процессов, вызванных смешанной микрофлорой (стафилококк и синегнойная палочка). Результаты исследований лечебной эффективности неомициновой мази были аналогичны описанным выше данным, полученным при изучении полимиксиновой мази на МЦ геле. Мазь и гель на основе натрия-КМЦ биологически индифферентны, не обладают общетоксическим, раздражающим, алергизирующим и параалергизирующим действием при длительном нанесении их на кожу морских свинок.

Полученные результаты доклинических исследований послужили обоснованием для оформления нормативно-технической документации на метилцеллюлозный и натрий-карбоксиметилцеллюлозный гели, полимиксиновую и неомициновую мази на этих носителях соответственно.

На полимиксиновую мазь (5000 ЕД/г) оформлен лабораторный регламент, а технология и методы анализа апробированы в заводских условиях (Ордена Трудового Красного Знамени Московское производственное объединение медицинских препаратов им. Л. Я. Карпова).

Согласно решениям ФК Управления по внедрению новых лекарственных средств и медицинской техники МЗ СССР полимиксиновая мазь на метилцеллюлозном геле проходит изучение в 7 клиниках страны.

4. Разработка составов и технологии приготовления лекарственных форм для лечения гнойных ран, изучение их физико-химических и фармакологических характеристик

Результаты биофармацевтических исследований в области фармакокинетики мазей, проведенных с целью применения новых синтетических веществ и технологических приемов при производстве мазей, позволили предложить новые прописи растворов и мазей для лечения гнойно-некротических ран на 1-й фазе раневого процесса.

В этих целях вместо используемого для лечения гнойных ран 10% раствора натрия хлорида предложен 30% раствор полиэтиленгликоля 400, которым пропитывают марлевые салфетки, а затем рыхло заполняют ими полость раны.

Разработана технология его приготовления и методы анализа; изучены физико-химические и технологические характеристики (вязкость, плотность, рН, буферная емкость, осмотические свойства, стабильность), специфическое действие и индифферентность. Показано, что 30% раствор ПЭГ 400, обладая выраженным противовоспалительным и некролитическим действием на гнойную рану, значительно превосходит по эффективности гипертонический раствор натрия хлорида как по силе действия, так и продолжительности. На предложенный раствор оформлена нормативно-техническая документация и направлена в ФК МЗ СССР.

На основании технического задания Института хирургии им. А. В. Вишневского АМН СССР и Украинского института усовершенствования врачей МЗ СССР разработаны и предложены многокомпонентные мази на водорастворимой основе для лечения гнойных ран:

а) левомеколь (левомецетина — 0,75 г, метилурацила — 4 г, ПЭГ 1500 — 19,05 г, ПЭГ 400 — до 100 г), обладающий антимикробным, противовоспалительным и дегидратирующим действием на гнойную рану;

б) левонорсин (левомецетина — 1 г, норсульфазола, сульфадиметоксина и метилурацила по 4 г, тримекаина — 3 г, полиэтиленгликолевого геля до 100 г) и левосин (в отличие от левонорсина не содержит норсульфазол), которые в отличие от левомеколя обладают более выраженным и пролонгированным лечебным эффектом, что связано с усилением их противомикробного действия в более широком спектре, а также выраженными местноанестезирующими свойствами.

Схема приготовления комбинированных мазей однотипна и сводится к следующему. При изготовлении левомеколя в подогретом до 70°C ПЭГ 400 при периодическом помешивании растворяют ПЭГ 1500 и левомецетин; полученный раствор смешивают с измельченным метилурацилом. В случае приготовления левонорсина и левосина — тщательно измельченные тримекаин, сульфаниламиды и метилурацил смешивают сначала с частью полуостывшего раствора левомецетина в сплаве полиэтиленгликолей, а затем с остальным его количеством. Перемешивание продолжают до получения однородной массы, отвечающей требованиям ГФ-Х.

Изучение структурно-механических и реологических свойств носителя, мазей с различным содержанием левомецетина и левомеколя показало, что исследуемые системы мало отличаются друг от друга (табл. 9). Увеличение содержания лекарственных веществ приводит к изменению процессов структурообразования мазей: увеличиваются модули быстрой (E_1) и медленной (E_2) эластических деформаций систем, а также условный модуль (E_e), характеризующий взаимодействие составных частей в процессе деформации; возрастает показатель предела текучести (R_{k1}), что указывает на увеличение прочности систем; изменяется пластическая вязкость (η). Все изученные мази, несмотря на различную вязкость дисперсных систем, соответствуют V структурно-меха-

Структурно-механический анализ полиэтиленгликолевого геля, левомицетиновых мазей и левомеколя

Объект исследования	Концентрация веществ.,	Структурно-механические константы										Еε, Дж/м ²	Структурно-механ. тип	
		Па					Па·с							E _τ ¹
		E ₁ ·10 ⁻²	E ₂ ·10 ⁻²	E·10 ⁻²	R _{K1}	η·10 ⁻⁵ ,	E ₀ ¹	E ₂ ¹	%					
Полиэтиленгликолевый гель	—	190	170	90	3700	16	7	8	85	14,2	V			
Мазь левомицетиновая	0,1	195	176	94	3780	17	7	8	85	14,4	V			
»	0,5	240	200	110	5000	17	5	6	89	9,8	V			
»	0,75	320	320	160	7000	18	8	8	84	23,6	IV—V			
»	1,0	325	320	162	7400	18	7,4	7,6	85	24,4	V			
»	1,5	330	325	165	7600	19	7,4	7,8	84,8	26,0	V			
»	2	340	327	166	7900	20	10	10	80	32,5	IV—V			
»	3	350	328	168	8000	23	13	17	70	37,5	V			
»	5	360	330	170	8600	34	15	16	69	53,0	V			
Левомеколь	—*)	490	460	240	13600	48	19	20	61	91	V			

*) Состав левомеколя приведен в тексте (с. 24).

ническому типу, хорошо выдавливаются из туб и наносятся ровным слоем на поверхности.

Разработаны качественные и количественные методы анализа состава комбинированных мазей. рН, определяемый потенциометрически, должен находиться для ЛМК в пределах 5,6—6,8, а левонорсина (ЛНС) и левосина (ЛС) — в пределах 5,0—5,5. Предложенные методы анализа были использованы при составлении ПНТТ на комбинированные лекарства.

Изучение стабильности мазей показало, что ЛМК и ЛС отвечают по всем показателям ПНТТ в течение 2 лет (время наблюдения) и ЛНС — 1,5 года.

В связи с тем, что комбинированные мази предназначены для лечения гнойных ран в первой фазе раневого процесса, была изучена их дегидратирующая активность. Установлено, что ЛМК обладает выраженными осмотическими свойствами в течение 15 часов и по силе значительно превосходит гипертонический раствор натрия хлорида. Осмотические свойства левонорсина проявляются в течение 10 часов, и по эффективности он также превосходит 10 % раствор натрия хлорида (рис. 7).

Результаты исследований специфической активности показали, что комбинированные мази обладают выраженным антимикробным действием. ЛМК имеет бактериостатический титр по отношению к стафилококку — 5 мкг/мл, кишечным и синегнойным палочкам — 10 мкг/мл, бактериостатический титр ЛНС по отношению к изученным микроорганизмам равен 2,5 мкг/мл. Мазь на вазелин-ланолиновой основе аналогичного состава ЛМК (контроль) имела бактериостатический титр 200 мкг/мл, 200 мкг/мл и 1000 мкг/мл соответственно, а мазь, аналогичная ЛНС,—200 мкг/мл, 50 мкг/мл и 50 мкг-мл соответственно. Таким образом, замена носителя при сохранении той же концентрации лекарственных веществ позволяет повысить антимикробную активность мазей в 20—80 раз.

Для определения антибактериальной активности мазей в опытах *in vivo* использовалась модель гнойной раны на кроликах. Проведенные исследования выявили высокую антибактериальную активность исследуемых мазей: уже после первых суток наблюдалось резкое снижение обсемененности ран, через трое суток микрофлора практически отсутствовала и раны выполнялись грануляциями; к пятым суткам раны покрывались струпом.

У животных, раны которых лечили мазью Вишневского, наблюдалось неуклонное прогрессирование гнойно-некротического процесса и через 5 суток площадь ран не изменялась, а в отдельных случаях даже увеличивалась в 1,5 раза; нарастал титр бактериологической обсемененности ран; через 7 суток заживление гнойных ран не наблюдалось ни в одном случае.

Сопоставляя данные клинического течения гнойных ран, которые лечили мазью Вишневского, левомеколем и левонорсином (табл. 10), необходимо отметить высокую эффективность последних, их способность обрывать гнойно-воспалительный процесс;

Сравнительная характеристика эффективности лечения гнойных ран различными лекарствами

Критерии оценки	Средний срок наступления процессов, сутки		
	мазь Вишневского	левомеколь	левонорсин
Некролизис	8,17	3,41	2,98
Появление грануляции	9,20	4,26	3,39
Начало эпителизации	11,60	6,90	6,12

практически стерилизовать рану в течение одних — трех суток; очищать рану от гноя и некротических тканей; ускорять эпителизацию ран.

Таким образом, результаты экспериментальных исследований показали, что мази, предложенные для лечения гнойных ран, обладают выраженным антимикробным, противовоспалительным и гиперосмотическим действием на гнойную рану, хорошо смешиваются с ее содержимым, легко проникают вглубь тканей, действуют как «вымывающая повязка», уменьшая интоксикацию организма, улучшают обменные процессы и трофику воспаленных тканей.

Результаты проведенных экспериментальных исследований по изучению безвредности мазей в условиях «острого» и «хронического» опытов на 4-х видах теплокровных животных (крысы, кролики, морские свинки, собаки) позволили сделать вывод, что мази практически безвредны в дозах, выходящих за рамки возможного их применения в клинике; не обладают раздражающим, аллергизирующим и парааллергизирующим действием на организм экспериментальных животных.

Результаты технологических, физико-химических и биологических исследований послужили обоснованием для утверждения нормативно-технической документации на предложенные многокомпонентные мази. В настоящее время левомеколь, левонорсин и левосин проходят испытания в ведущих клиниках страны по программе Фармакологического комитета Управления по внедрению новых лекарственных средств и медицинской техники МЗ СССР (протокол № 23 от 27.10.18., протокол № 16 от 7.07.78 г.) и Союзной программы МЗ СССР (Приказ МЗ СССР № 274 сс от 29.12.77 г., проблема № 3, тема 55а).

Данные клинического изучения предложенных мазей убедительно подтверждают результаты проведенных экспериментальных исследований и свидетельствуют об их выраженном лечебном действии на гнойно-некротическую рану. В частности, показано, что их

применение обеспечивает значительное сокращение сроков лечения хирургических больных в стационаре и в амбулаторных условиях, что позволяет получить определенный экономический эффект.

ВЫВОДЫ

1. На основании всесторонних биофармацевтических и физико-химических исследований предложены теоретически обоснованные пути создания комбинированных мазей (левомеколь, левонорсин, левосин) на водорастворимой основе для лечения местных гнойно-воспалительных процессов мягких тканей.

Предложенные мази оказывают одновременно многонаправленное действие на основные этиопатогенетические элементы воспалительного процесса; по своей антимикробной активности в 20—80 раз превосходят аналогичные мази на вазелин-ланолиновой основе; обладают выраженными осмотическими свойствами, превосходящими в 10—30 раз применяемые в настоящее время средства; заметно сокращают сроки лечения гнойных ран, что позволяет получить значительный экономический эффект.

Использование предложенных комбинированных мазей в условиях особого периода, особенно при массовом поражении, позволяет более эффективно препятствовать развитию гнойно-воспалительной реакции в ране и тем самым обеспечивает возможность ее первичной хирургической обработки в более поздние сроки.

2. Разработана технология производства и методы анализа составных компонентов левомеколя, левонорсина, левосина, изучены их биофармацевтические характеристики, физико-химические свойства и стабильность. Установлено, что левомеколь и левосин имеют срок годности не менее 2 лет (срок наблюдения), а левонорсин — 1,5 года.

3. Предложены новые прописи полимиксиновой и неомициновой мазей на метилцеллюлозном и натрий-карбоксиметилцеллюлозном гелях, содержащих в 4 раза меньше количество антибиотиков по сравнению с заводскими образцами при равной их антимикробной силе действия. Новые прописи мазей более индифферентны и не нарушают барьерно-защитных функций кожи.

— Разработаны технология и методы анализа мазей, которые воспроизведены в производственных условиях.

Увеличены сроки годности полимиксиновой мази (5000 ЕД/г) до 2 лет (заводской образец — 1 год), 0,5% неомициновой мази — более 3 лет (заводской образец — 2 года).

4. Разработана технология приготовления 30% раствора полиэтиленгликоля 400, который предложен в качестве противовоспалительного и некролитического средства для лечения гнойных ран, особенно применительно к условиям особого периода.

В отличие от 10% раствора натрия хлорида он не оказывает

отрицательного действия на рану и превосходит его по силе действия в 12—14 раз и продолжительности — в 10 раз.

5. На основании биофармацевтических исследований мазей установлена зависимость эффективности действия лекарственных средств от природы используемых носителей. Предложена и обоснована более рациональная в технологическом отношении классификация мазевых основ.

6. Проведено сравнительное изучение процессов высвобождения различных групп лекарственных веществ (антибиотики, сульфаниламиды, местноанестезирующие средства) и их биологической доступности из мазей. Установлена зависимость указанных процессов от природы лекарственных и вспомогательных веществ, технологических приемов и других факторов. Отмечена корреляция между результатами опытов *in vitro* и *in vivo*.

7. Определены оптимальные носители для изученных лекарственных веществ с учетом их эффективности и стабильности в мазях. Необходимость экспериментального подбора мазевой основы для каждого лекарственного вещества при разработке лекарственной формы в виде мазей подтверждена исследованиями с использованием изотопов.

8. Предложены методы количественного определения левомецетина и стрептомицина сульфата в биологических жидкостях и тканях организма.

9. Разработан способ получения водных растворов эритромицина путем его сочетания с поливинилпирролидоном, что позволяет повысить антимикробную активность и расширить ассортимент выпускаемых промышленностью лекарств с водонерастворимым антибиотиком.

10. Теоретически обосновано и экспериментально подтверждено значение вида лекарственной формы и способа ее применения как важнейшего фармацевтического фактора, определяющего терапевтическую эффективность лекарственных веществ.

На основании изучения биотрансформации антимикробных средств в организме при использовании различных лекарственных форм, рекомендовано для лечения локальных первичных очагов инфекции использовать мази, терапевтическая активность которых находится в прямой зависимости от природы мазевой основы.

11. Результаты работы реализованы путем разработки нормативно-технической документации для Фармакологического комитета Управления по внедрению лекарственных средств и медицинской техники МЗ СССР на следующие предложенные лекарственные средства:

— полимиксиновую мазь (5000 ЕД/г) и метилцеллюлозный гель;

— 0,5% неомициновую мазь и натрий-карбоксиметилцеллюлозный гель;

— 30% раствор полиэтиленгликоля 400;

— комбинированную мазь левомеколь;

— комбинированные мази левонорсин и левосин.

В настоящее время мази: полимиксиновая, левомеколь, левонорсин и левосин успешно проходят клинические испытания.

12. Фрагменты работы внедрены в учебный процесс ряда вузов страны (Запорожский, Курский и Львовский медицинские институты, Ленинградский химико-фармацевтический и Харьковский фармацевтический институты) в виде учебно-методических рекомендаций по курсу специализации технологии лекарств: «Влияние фармацевтических факторов на биологическую доступность лекарств» и «Пути и методы совершенствования технологии лекарств и лекарственных средств», изданных типографским способом.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. Мази. I. Классификация мазевых основ и их роль при терапевтической оценке мазей. — Фармац. журн., 1971, № 4, с. 3—10 (в соавт.).
2. Мази. II. Классификация мазевых основ и их роль при терапевтической оценке мазей. — Там же, 1971, № 5, с. 3—10 (в соавт.).
3. Применение поверхностно-активных веществ в фармацевтической практике. — Там же, 1972, с. 5—13 (в соавт.).
4. Мази. III. Высвобождение и всасывание лекарственных веществ из мазевых основ и факторы, влияющие на терапевтический эффект мазей. — Там же, 1972, № 3, с. 18—25 (в соавт.).
5. Мази. IV. Высвобождение и всасывание лекарственных веществ из мазевых основ и факторы, влияющие на терапевтический эффект мазей. — Там же, 1972, № 6, с. 15—22 (в соавт.).
6. Мази. V. Физико-химические и микробиологические методы оценки высвобождения лекарственных веществ из мазей. — Там же, 1972, № 5, с. 6—12 (в соавт.).
7. Мази. VI. Биологические методы оценки высвобождения лекарственных веществ из мазей. — Там же, 1972, № 4, с. 7—13 (в соавт.).
8. Биофармацевтические аспекты лекарственной формы мази. — В кн.: Современные проблемы фармацевтической науки и практики: Тез. докл. II съезда фармацевтов УССР. Киев, 1972, с. 257—260 (в соавт.).
9. Лекарственная форма и действие лекарственных веществ. — Там же, с. 260—262 (в соавт.).
10. К вопросу взаимодействия лекарственных и вспомогательных веществ. — Фармация, 1973, № 5, с. 67—77 (в соавт.).
11. О взаимодействии неионогенных и протонодонорных веществ. — Фармац. журн., 1973, № 4, с. 63—66 (в соавт.).
12. О взаимодействии консервантов с поверхностно-активными и высокомолекулярными веществами. — Там же, 1973, № 5, с. 19—27 (в соавт.).
13. Мази. VII. К вопросу высвобождения антибиотиков из мазевых основ различной химической природы. — Там же, 1974, № 2, с. 42—49 (в соавт.).
14. Мази. VIII. Влияние природы мазевой основы и жидких добавок на высвобождение левомецитина из мазей. — Там же, 1974, № 4, с. 66—72 (в соавт.).
15. Солюбилизация в технологии лекарств. — Там же, 1974, № 5, с. 26—35 (в соавт.).
16. Изучение взаимодействия сорбиновой кислоты с эмульгаторами Т-1 и Т-2. — Там же, 1974, № 6, с. 75—76 (в соавт.).
17. Влияние природы мазевой основы на высвобождение и всасывание ан-

антибиотиков. — В кн.: Материалы II Всесоюзн. съезда фармацевтов. Рига, 1974, с. 15—16.

18. Приготовление и биофармацевтическое исследование основ и мазей с антибиотиками и сульфаниламидными препаратами. — Там же, с. 8—9 (в соавт.).

19. Мазевая основа и эффективность антибиотиков. — В кн.: II Международный симпозиум по биофармации и фармакокинетике: Тез. докл. Смоленце, 1974, с. 26 (в соавт.).

20. О взаимодействии лекарственных и вспомогательных веществ. — Там же, с. 28—29 (в соавт.).

21. Фотометрический метод определения стрептомицина сульфата в крови после всасывания из мазей, приготовленных на различных основах. — Фармац. журн., 1975, № 1, с. 62—65 (в соавт.).

22. К вопросу о взаимодействии некоторых консервантов со вспомогательными веществами. — Там же, 1975, № 2, с. 43—47 (в соавт.).

23. Влияние ПАВ на терапевтическую эффективность лекарств. — В кн.: Всесоюзн. симпозиум «Физиологическая роль поверхностно-активных веществ»: Тез. докл. Черновцы, 1975, с. 80—82 (в соавт.).

24. Влияние лекарственных веществ на коллоидные свойства водных растворов вспомогательных материалов. — Фармац. журн., 1975, № 5, с. 27—31 (в соавт.).

25. Мази. IX. Изучение активности местноанестезирующих веществ в основах различной химической природы. — Там же, 1976, № 1, с. 42—46 (в соавт.).

26. Мази. X. Изучение стабильности и высвобождения полусинтетических пенициллинов мазевыми основами различной химической природы. — Там же, 1976, с. 46—51 (в соавт.).

27. Дисперсные лекарственные формы и некоторые их технологические аспекты. — В кн.: Биологически активные вещества флоры Грузии. Тбилиси; Мецниереба, 1976, вып. 13, с. 254—280 (в соавт.).

28. Вспомогательные вещества, применяемые для стабилизации дисперсных лекарств и некоторые технологические аспекты последних. — Там же, 1976, вып. 14, с. 35—49 (в соавт.).

29. Влияние некоторых технологических факторов на терапевтическую эффективность мазей. — Хим. фармац. журн., 1977, № 1, с. 101—105.

30. Мази. XI. Изучение высвобождения лекарственных веществ из мазей с учетом их растворимости и дисперсности. — Фармац. журн., 1977, № 3, с. 72—75 (в соавт.).

31. Влияние различных мазевых основ на антимикробную активность аргенина. — Хим.-фармац. журн., 1977, № 6, с. 107—110 (в соавт.).

32. Экспериментальное исследование влияния фармацевтических факторов на эффективность мазей. — В кн.: Современные аспекты исследований в области фармации. Тез. докл. Рига, 1977, с. 54—57 (в соавт.).

33. Биофармацевтические исследования при разработке аэрозольного препарата для применения в проктологической практике. — В кн.: 3-й Международный симпозиум по биофармации и фармакокинетике: Тез. докл. Братислава, 1978, с. 38 (в соавт.).

34. Влияние фармацевтических факторов на биологическую доступность лекарств. — Харьков: ХФИ, 1978. — 27 с. (в соавт.).

35. Мази. XII. Полимиксиновая мазь на водорастворимой основе. — Фармац. журн., 1976, № 1, с. 39—45 (в соавт.).

36. Новый способ лечения гнойных ран 30% раствором полиэтиленгликоля. — В кн.: 8 съезд хирургов и 3 съезд гематологов и трансфузиологов Белоруссии: Тез. докл. Минск, 1979, с. 197—198 (в соавт.).

37. Изучение осмотических свойств некоторых лекарств. — Тез. докл. III съезда фармацевтов УССР. Харьков, 1979, с. 89 (в соавт.).

38. Изучение биологической доступности лекарственных веществ в зависимости от вида лекарственной формы. — Там же, 1979, с. 109—110 (в соавт.).

39. Влияние вида лекарственной формы и способа введения на процесс распределения норсульфазола в биожидкостях и тканях организма. — Там же, 1979, с. 110 (в соавт.).

40. Способ перевода эритромицина в водный раствор. — Авт. свид. по заявке № 2546988/28—13 с приоритетом от 23 февраля 1977 г. с грифом «Публикация изобретения в открытой печати запрещена» (в соавт.).

41. Пути и методы совершенствования технологии лекарств и лекарственных средств. — Харьков: ХФИ, 1979. — 40 с. (в соавт.).

42. Биофармацевтические аспекты исследования при создании лекарств. — В кн.: Материалы (тезисы) I съезда фармацевтов Таджикистана. — Душанбе, 1979, с. 106 (в соавт.).