

И. М. Перцев

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

# К истории создания популярных мазей «Левомеколь» и «Левосин»

20 лет на фармацевтическом рынке заслуженным авторитетом пользуются мази «Левомеколь» и «Левосин». Мазь «Левомеколь» вошла в десятку самых востребованных лекарств. Только фирма «Нижфарм» реализует ее в количестве до 500 тыс. упаковок в месяц. Она производится тремя фирмами в Украине и двумя в России.

В этом коротком воспоминании и пойдет речь о длинном пути на фармацевтический рынок мазей, разработанных в Харьковском фармацевтическом институте (сейчас Национальный фармацевтический университет) в конце 70-х гг. прошлого столетия.

*Все люди участвуют в создании истории, стало быть, каждый из нас, хотя бы в самой ничтожной доле, обязан содействовать ее красоте и не давать ей быть слишком безобразной.*

Ж. Леметр

(Энциклопедия мысли, 1995, с. 1999)

Мази «Левомеколь» и «Левосин» можно считать принципиально новыми лекарственными системами, которые не содержат вспомогательных (формообразующих) веществ, поскольку все составляющие компоненты принимают активное участие в формировании лечебного эффекта. По словам проф. Б. М. Даценко, с появлением этих мазей появились принципиально новые возможности в лечении инфицированных ран.

Возможность разработки указанных мазей была обусловлена новым научным направлением — биологической фармацией, которая начала свой форсированный победоносный марш в 50–60 гг. XX столетия и, естественно, подготовила прекрасный фундамент для развития мировой фармацевтической науки. Развитие биофармацевтических исследований в нашей стране объективно подтверждено перечнем сообщений Харьковской, Московской, Киевской и других научных школ, сделанных на различных научных форумах: международных симпозиумах по биофармации и фармакокинетике (ЧССР, 1978; 1982 гг.), научных конференциях (Черновцы, 1975; Рига, 1977; Минск и Алма-Ата, 1979, 1983; Харьков, 1980, 1981, 1982; Ереван, 1984), профессиональных съездах (Харьков, 1979; Кишинев, 1980; Ташкент, 1982; Рига и Запорожье, 1984), I симпозиуме по биофармации в г. Минске и др. Это было прекрасное время знакомств с ведущими учеными США, Англии, Чехословакии и других стран, учеными-основателями биофармацевтического направления.

Практическая значимость биофармацевтического направления заключалась в том, что оно положило начало новому подходу к понятию «лекарство» и активному изучению производственных факторов, влияющих и обуславливающих лечебную эффективность лекарств, а открытие феномена терапевтической неэквивалентности лекарств, имеющих один состав и идентичную лекарственную форму, но произведенных различными предприятиями, было настоящей революцией в фармации. Начинается всестороннее изучение влияния фармацевтических факторов (природы и количества вспомогательных веществ, вида лекарственной формы, технологических процессов и др.) на биологическую доступность лекарств и постепенный отход от старых товароведческих и физико-химических методов оценки их эффективности.

Это время было плодотворным не только для моих коллег-технологов. В 60–70-е годы в институте активно работали многие молодые энтузиасты, в будущем видные ученые — Д. П. Сало, В. П. Черных, П. А. Безуглый, М. И. Борисов и многие другие. Успехи технологов и фармакогностов формировались под влиянием научных работников ХНИ ХФИ — выпускников ХФИ Ф. А. Конева, А. П. Прокопенко, Е. Е. Бозунова, Н. Б. Максютинной, а позже — Г. С. Башуры, В. П. Георгиевского, В. И. Литвиненко, Н. Ф. Литвиненко и др., которые впоследствии стали авторитетными учеными страны, возглавили вузы НИИ, кафедры, научные направления.

Особо следует упомянуть научное открытие Г. С. Башуры и В. И. Богдановой, которые методом серийных разведений

установили заметное повышение активности некоторых антибиотиков, особенно левомицетина, под влиянием полиэтиленоксида-400. Мы в это время занимались изучением повышения эффективности мазей за счет совершенствования их составов путем оптимального сочетания действующих и вспомогательных веществ. Это открытие придало нам новые силы, вселило надежду на то, что мы находимся на правильном пути. Начинается изучение возможностей создания мазей комбинированного состава для лечения инфицированных ран. Устанавливаются практические связи с клиническими учреждениями, в частности с 40-й, позже со 2-й больницей, где находилась кафедра хирургии и проктологии Харьковского института усовершенствования врачей. Врачи-хирурги подтверждают высокую эффективность мазей. Мы в восторге. В это время на кафедру пришел новый заведующий, молодой доктор медицинских наук Борис Маркович Даценко, дружба и профессиональное сотрудничество с которым связало наши коллективы на многие годы. Его талант, организаторские способности и неординарные человеческие качества во многом способствовали научному подходу изучения мазей на доклиническом и клиническом этапах. Наша разработка получила новое научное толкование и развитие. Подключаются новые исследователи (В. Н. Калинин, С. Г. Белов, Т. И. Тамм, Д. И. Дмитриевский, В. Г. Гунько и др.). Работа спорилась, обрастала новыми интересными научными данными. Вскоре были получены экспериментальные данные лабораторных исследований и оформлены необходимые документы для представ-

ления в Фармакологическом комитете на мазь «Левонорсин» (эта мазь отличается от современного «Левосина» наличием в составе норсульфазола). Результаты были весьма обнадеживающими и давали уверенность в положительном решении ФК МЗ СССР. Но наши радость и надежда оказались преждевременными. На заседании член ФК акад. С. М. Навашин пошепотом спросил у проф. А. М. Маршак: «А зачем предлагается столь сложный состав мази?», — та пожалла плечами. Этого было достаточно, чтобы вынести приговор: «Состав мази сложен и научно необоснован». Справедливости ради следует заметить, что к тому времени составы мазей были, как правило, однокомпонентными, особенно мазей, разрабатываемых ВНИИА, которым руководил профессор С. М. Навашин.

Отрицательное решение ФК было для нашего творческого коллектива «убийственным» и несправедливым, поскольку к этому времени накопилось много положительных подтверждений, что состав мази удачный и она «работает» эффективно. И мы решили обратиться за помощью к самому авторитетному в союзе арбитру — Институту хирургии им. А. В. Вишневского. Приготовили 6 кг мази и поехали с Б. М. Даценко в столицу на прием к директору института акад. М. И. Кузину. Он внимательно выслушал нашу жалобу на несправедливый приговор ФК МЗ СССР, почувствовал и напомнил о том, что решение ФК не может быть обжаловано; эта организация дважды документацию не рассматривает. Но мы убеждали, настаивали, что мазь очень эффективна. Особое упорство и убедительные доводы приводил Борис Макарович, и лед тронулся. Академик М. И. Кузин еще раз посмотрел состав мази, неопределенно пожал плечами и вызвал своего заместителя по научной работе проф. Б. М. Костюченко. Попросил его разобраться и подумать, чем можно помочь «этим симпатичным и настойчивым харьковчанам». Попрошавшись, мы в сопровождении проф. Б. М. Костюченко прошли в его кабинет в корпусе «Рана и раневая инфекция» этого же института. Борис Михайлович выслушал нас внимательно, задал несколько вопросов и добавил: «Я убедился, что в состав мази не входят неизвестные новые компоненты и мазь можно опробовать на больных. Но для этого вам необходимо привезти мазь в количестве не менее 4–5 кг, чтобы можно было получить предварительные результаты». Я тут же на приставной столик выставил 6 одноклограммовых банок с мазью, по всем правилам

укупоренных и оформленных. Он посмотрел на нас удивленно, улыбнулся, и мы дружелюбно распрощались, обменявшись телефонами для связи.

Прошло долгих 3 месяца ожиданий, а сведений нет. В мае 1978 г. во время поездки на III Международный симпозиум по биофармации и фармакокинетике в г. Братиславу, после формальностей в ОВИРе, я зашел на главпочтамт, что на углу Калининского проспекта и пер. Суворова, чтобы позвонить проф. Б. М. Костюченко. Его на месте не оказалось, а трубку взял канд. мед. наук Л. А. Блатун, и на вопрос: «Какие результаты испытаний мази?» — последовал ответ: «Ошеломляющие, прекрасные! Но у нас беда: в дорожной катастрофе пострадали 2 генерала, срочно нужна ваша мазь, мы уже вам позвонили, заказан санитарный самолет для срочной доставки...» Я прервал его взволнованную речь и сказал, что самолет не понадобится, что я сейчас позвоню в Харьков Д. И. Дмитриевскому, он приготовит 2–3 кг мази и вечером проводником фирменного поезда «Харьков-Москва» ее передаст. Нужно утром встретить поезд и забрать мазь.

После поездки в ЧССР я зашел в институт, и первым, кого встретил в отделении «Раны и раневая инфекция», был симпатичный с пышными черными усами научный сотрудник, канд. мед. наук Карлов (как оказалось позже, племянник Л. М. Кагановича), который также принимал участие в испытаниях нашей мази «Левонорсин». Он сказал, что в хирургии мази не эффективны и потеряли свою значимость, затем сделал паузу и добавил: кроме харьковской мази. Такой ответ меня немного смутил, но и обрадовал. Вскоре произошел еще один неожиданный случай: у профессора отдела микробиологии Института хирургии им. Вишневского А. М. Маршак (ученица Ермольевой, которая испытывала первый отечественный пенициллин) вскопчил карбункул. А она имела избыточный вес, что послужило необычному проявлению патологии. Подскочила высокая температура. У ее постели (на дому) дежурил хирург, который умолял согласиться на вскрытие очага. Но Анна Марковна не соглашалась, попросила испытать на себе «харьковскую» мазь. И снова успех. Обошлось без операции, а Анна Марковна превратилась в активного сторонника и пропагандиста «харьковской» мази. Воспоминается еще один случай, способствующий росту популярности «Левонорсина». Мать Г. Ульяновой, генерального секретаря Фармакопейного комитета, бы-

ла лежачей больной и не могла избавиться от прогрессирующих пролежней. Отзывы о высокой эффективности «харьковской» мази на водорастворимой основе сыграли положительную роль. Мазь была испробована при лечении пролежней и вполне себя оправдала, а мы получили еще одного очень авторитетного поклонника нашей мази. К этому времени были проведены дополнительные экспериментальные исследования по фармакокинетике действующих веществ мази, и на одной из научных конференций с их результатами ознакомили В. К. Лепяхина, который вскоре возглавил ФК МЗ СССР.

Таким образом, наш коллектив постепенно обрстал авторитетами, которые не понаслышке убедились в высокой эффективности мази. Они и посоветовали нам разработать новый состав мази на водорастворимой основе и представить на рассмотрение в ФК. Это был выход из тупикового положения, в который мы попали по воле случая с мазью «Левонорсин».

Благодаря тому, что у нас был нарабатан большой экспериментальный материал, включая доклинические и ограниченные клинические исследования, нами был разработан и представлен новый состав мази, которую назвали «Левомеколь». Накопленный опыт по оформлению нормативной документации плюс энтузиазм В. Н. Калининского (хирурга-соискателя по этой тематике) и Д. И. Дмитриевского, принимавшего участие в разработке метода анализа мази, позволили в кратчайший срок представить в ФК все необходимые материалы на новый состав мази «Левомеколь», когда, в отличие от «Левонорсина», норсульфазол не входил, но действие новой мази было аналогичным. Теперь составы всех трех мазей («Левомеколь», «Левосин», Левонорсин») рассматривались на заседании уважаемого Фармакологического комитета и были допущены к клиническим испытаниям в самые авторитетные клинические учреждения страны: Институт хирургии им. А. В. Вишневского АМН СССР, Всесоюзный научный центр хирургии АМН СССР, НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского, Центральный институт травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова, Военно-медицинскую академию им. С. М. Кирова, 1-й Московский медицинский институт им. И. М. Сеченова, Харьковский НИИ общей и неотложной хирургии, Харьковский НИИ травматологии и ортопедии им. Ситенко и другие научные центры страны.

Теперь перед нами возникли другие проблемы, как наработать и доставить в клиники контейнеры с мазями, вес которых составлял от 100 до 200 кг. Контейнеры-ящики были не только тяжелыми, но и громоздкими, не вписывались в проемы вагона и перевозились в «глухом» тамбуре поезда с нарочным. Их необходимо погрузить, выгрузить и доставить в клиники, снабдить специалистов-хирургов соответствующей документацией, проследить за ходом испытаний, чтобы результаты различных клинических баз были однотипными и соответствовали требованиям инструкции ФК и т. д. В этом плане организаторский талант Бориса Макаровича оказался на высоте, а его оптимизм позволял преодолеть любые трудности. Вдохновляло сознание того, что наши усилия скоро могут достойно послужить больному.

Результаты клинических испытаний были вполне обнадеживающими. Все клинические научные центры подтвердили, что изучаемые мази оказывают одновременно многонаправленное действие на основные этиопатологические элементы воспалительного процесса, а по своей противовоспалительной и антимикробной активности во много раз превосходят применяемые в то время средства; обладают в 10–20 раз более выраженным и продолжительным осмотическим действием, заметно сокращают сроки лечения инфицированных ран, что позволяет получить значительный экономический эффект.

Поскольку в клинических испытаниях мазей принимали участие и военные специалисты (хирурги), они обратили внимание на полезные свойства мазей в экстремальных условиях и при массовом поражении населения, так как эффективно препятствуют развитию гнойно-воспалительной реакции в ране («консервируют» рану на 24–48 часов) и тем самым обеспечивают отсрочку ее первичной хирургической обработки. Это свойство затем с успехом будет использоваться военными хирургами в Афганистане и при массовых поражениях населения во время землетрясения в Армении. Но это было потом, а сейчас необходимо было обобщить результаты клинических испытаний и подготовить документы к рассмотрению в Минздраве, Минмедбиопроме, Фармакопейном комитете и сделать разработки для внедрения в промышленное производство.

Клинические испытания не подтвердили заметного преимущества мази «Левонорсин» перед мазью «Левосин», поэтому в работе осталось два состава. Это нас не огорчило, так как сокращал-

ся объем работ по оформлению НТД. А вот отказ подписать чистовой образец временной фармакопейной статьи на «Левосин» и «Левомеколь» директором ВНИИХТЛС огорчил. Причем отказ не аргументировался, и в ВФС имелась подпись зав. отделом по стандартизации лекарственных проф. В. П. Георгиевского. Только вмешательство областных партийных органов заставило проф. Ф. А. Конева изменить свою позицию. Прохождение и утверждение документации в Фармакопейном комитете Минздрава и в Минмедбиопроме СССР прошло гладко. Было принято решение организовать производство мазей не только на ХФЗ «Красная звезда» (г. Харьков), где нарабатывались мази для клинического испытания, но и на Горьковском ХФЗ, где имелась базовая лаборатория по мягким лекарствам. Однако первая беседа с директором завода А. Г. Звоновым показала полную незаинтересованность руководства во внедрении новых разработок. Он так и сказал, что свободными производственными площадями для внедрения новых разработок завод не располагает, а рисковать не желает, так как это ставит под угрозу выполнение годового плана и получение премиальных. Но детальное ознакомление с документацией и результатами клинических испытаний мазей, которые обнадеживали и обещали хорошую перспективу получения эффективных мазей с невысокой стоимостью, а также первая апробация их технологии и позитивная позиция сотрудников базовой лаборатории позволили директору завода принять решение об организации производства мазей. После успешной отработки промышленного регламента и его утверждения в середине 80-х гг. прошлого столетия началось массовое производство мазей, которые заняли лидирующие позиции в ассортименте продукции этой солидной фирмы. В настоящее время по данным руководства департамента продаж ОАО «Нижфарма» (так называется сегодня Горьковский ХФЗ) реализуется около 500 тыс. упаковок «Левомеколя» ежемесячно. На первых порах трудностей особых не было, поскольку мазь была «технологична». Однако через полгода институт получил телеграмму, в которой содержалась просьба направить разработчиков для отработки технологии, которая не обеспечивала эффективность мази, предусмотренную документацией. В основе столь грозного сигнала лежал банальный случай — нарушение температурного режима производственного процесса. После устранения указанной причины жалоб на качество мазей

не поступало на протяжении 20 лет производства.

После широкой апробации мазей в медицинской практике возрос интерес к ним Главного управления лечебно-профилактической помощи Минздрава и УВМУ Минобороны СССР. Нам предложили развивать исследования в этом направлении; была разработана Концепция (методические рекомендации) по местному медикаментозному лечению гнойных ран с участием представителей Московской и Харьковской научных школ: академика АМН СССР М. И. Кузина, проф. Б. М. Костюченко, канд. мед. наук Л. А. Блатуна, профессоров Б. М. Даценко, И. М. Перцева, С. Г. Тамм, канд. мед. наук В. Н. Калиниченко и Е. Б. Дружинина. Углубленные экспериментальные исследования проводились по Союзной проблеме «Рана и раневая инфекция», тема «Разработка многокомпонентных мазей на водорастворимой основе для лечения гнойных ран», заказчик УВМУ МО и МЗ СССР. Результаты этих исследований были выдвинуты даже на соискание государственной премии, что свидетельствует об их важности.

Экспериментальное изучение комбинированных мазей на водорастворимом носителе проводилось широко-маштабно. По этой тематике было защищено 3 докторских и около 10 кандидатских диссертаций. Ассортимент этих мазей пополнился новыми составами, например мазь диоксиколь, а их применение в медицинской практике значительно расширилось. Кроме хирургии они применяются в комбустиологии, дерматологии, проктологии, косметологии и др. областях медицины. Разработки по этой проблеме были награждены золотыми и серебряными медалями, премиями и дипломами ВДНХ СССР и Украины. Широкие биофармацевтические исследования позволили создать рациональные составы мазей полимиксиновой (И. М. Перцев), неомицин (А. Ф. Пиминов, Г. С. Башура), диоксидиновой и лекарств в аэрозольной упаковке (Д. И. Дмитриевский, Т. И. Тамм). Последним разработкам посчастливилось побывать даже в космосе. Но самым приятным для разработчиков были положительные отзывы и благодарности больных. Для этого стоит и хочется работать. Иногда приходится сожалеть, что разработки не запатентованы, но мы работали в иное время, когда трудились не для себя, а для общества. И если наш труд принес пользу людям, то это и есть самое ценное и ценное.