

24 // 24 ТУС
(02 8)

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов
медицинский университет»

УДК 615.014.453:615.46.468.7

ЧЕРНЕЦКАЯ
Юлия Григорьевна

**ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ И СОЗДАНИЕ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ОСНОВЕ ГИДРОГЕЛЕВЫХ
МАТРИЦ, СОДЕРЖАЩИХ МИРАМИСТИН И ГЕНТАМИЦИН**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата фармацевтических наук

по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия и фармакогнозия

Витебск, 2012

Работа выполнена в РУП «Белмедпрепараты» и УО «Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет»

Научные руководители:

Петров Петр Тимофеевич, кандидат химических наук, заместитель директора по научной работе ИБОХ НАН Беларуси, Лауреат Государственной премии Республики Беларусь в области науки и техники

Жебентяев Александр Ильич, доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой токсикологической и аналитической химии УО «Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет»

Официальные оппоненты:

Хайдоров Василий Петрович, доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой общей, физической и коллоидной химии УО «Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет»

Шеряков Александр Александрович, кандидат фармацевтических наук, заместитель директора УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Отпонирующая организация:

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Защита состоится «___» _____ 2012 года в ___ на заседании совета по защите диссертаций Д 03.16.02 при УО «Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет» по адресу: 210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27 (конференц-зал). E-mail: admin@vgmu.vitebsk.by
Телефон ученого секретаря: 8-0212-24-94-38; +375-29-217-62-05

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке УО «Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет».

Автореферат разослан «___» _____ 2012 г.

Ученый секретарь
совета по защите диссертаций,
кандидат фармацевтических наук

2022

Г.А. Хуткина

24 // 14 + 0.54
(0.54)

ВВЕДЕНИЕ

Развитие и совершенствование медицинских технологий ставят новые задачи по созданию современных высокоскоростных лекарственных средств. Требуются новые подходы к разработке оригинальных противомикробных и ранозаживляющих средств, так как применение традиционных лекарственных форм для лечения ран и ожогов становится все менее эффективным.

Необходимо, чтобы современные раневые покрытия были многофункциональными: обладали противомикробным действием, сорбционными свойствами по отношению к экссудату, обеспечивали защиту раны от механических повреждений, стимулировали репаративные процессы, легко и безболезненно удалялись при перевязке. В настоящее время далеко не все аппликационные лекарственные средства соответствуют этим требованиям.

В зависимости от типа раны и фазы течения раневого процесса необходим дифференцированный подход к выбору соответствующей лекарственной формы [Ляпунов Н.А. и соавт., 1995; Абаев Ю.К., 2003]. Одним из перспективных направлений является разработка противомикробных и ранозаживляющих лекарственных средств на основе гидрогелевых матриц, обеспечивающих высокую лечебную эффективность. В работе предложен способ получения гидрогелевых лекарственных форм с использованием радиационно-химического сшивания композиции биополимеров, который позволяет сформировать трехмерную структуру гидрогелевой матрицы и одновременно обеспечивает стерильность лекарственного средства.

Поиск условий получения лекарственной формы для раневого покрытия и придание ей стабильных химико-фармацевтических свойств является одной из актуальных и малонизученных проблем при создании новых противомикробных и ранозаживляющих лекарственных средств.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с крупными научными программами и темами

Диссертационная работа выполнена в соответствии с заданием 05.21 «Разработать и освоить на РУП «Белмедпрепараты» выпуск аппликационной лекарственной формы медицинских препаратов, иммобилизованных на гидрогелевой матрице с использованием электронно-лучевой обработки» Государственной научно-технической программы «Разработать и освоить выпуск современных лекарственных форм и фармсредств с целью обеспечения потребности сферы здравоохранения Республики Беларусь («Лекарственные средства»), 2001-2005 годы» и Государственной научно-технической программы «Создание и освоение выпуска современных лекарственных средств на основе

продуктов биотехнологического и химического синтеза («Новые лекарственные средства»), 2006-2010 годы» (номер госрегистрации № 20013533).

Цель и задачи исследования

Целью исследования является химико-фармацевтическое обоснование и создание новых противомикробных и ранозаживляющих лекарственных средств на основе гидрогелевых матриц.

Для достижения поставленной цели в рамках диссертационной работы необходимо было решить следующие задачи:

1. Оптимизировать состав и параметры технологии получения стерильных лекарственных средств на основе гидрогелевых полимерных матриц с использованием радиационно-химического сшивания.

2. Провести выбор фармацевтических субстанций, которые придавали бы гидрогелевым матрицам противомикробные и ранозаживляющие свойства и были бы стабильны в их составе при воздействии ионизирующего излучения.

3. Исследовать влияние поглощенных доз ионизирующего излучения на физико-химические свойства и противомикробную активность лекарственных средств на основе гидрогелевых матриц.

4. Провести изучение токсико-фармакологических свойств лекарственных средств на основе гидрогелевых полимерных матриц.

5. Определить критерии, разработать и оптимизировать методики контроля качества, провести стандартизацию и изучение стабильности лекарственных средств на основе гидрогелевых матриц.

Объект и предмет исследования. Объект исследования – лекарственные средства на основе гидрогелевых матриц. Предмет исследования – химико-фармацевтические свойства и стабильность гидрогелевых матриц, содержащих мирамистин и гентамицин. Исследование физико-химических, противомикробных, токсико-фармакологических свойств и стабильности гидрогелевой основы и действующих веществ необходимо для химико-фармацевтического обоснования и создания новых противомикробных и ранозаживляющих лекарственных средств.

Положения, выносимые на защиту

1. Состав и способ получения противомикробных и ранозаживляющих средств на основе гидрогелевых матриц. В качестве действующих веществ предложены антисептик бензилдиметил[3-(миристоиламино)пропил]аммоний хлорид, моногидрат (мирамистин) в концентрации 0,5 мг/г и антибиотик гентамицин в концентрации 1 мг/г. Лекарственные средства на основе гидрогелевых матриц получают в результате воздействия ионизирующего излучения поглощенной дозой в диапазоне от 20 до 30 кГр на водный раствор биологически совместимых полимеров (поливинилпирролидона и полиэтиленоксида) с действующими веществами (мирамистином и гентамицином).

2. Результаты исследования влияния поглощенной дозы ионизирующего излучения на физико-химические свойства лекарственных средств на основе гидрогелевых матриц, содержащих мирамистин и гентамицин. Максимальная степень набухания характерна для гидрогелей, облученных поглощенной дозой 10 кГр, минимальная – поглощенной дозой 40 кГр. Более 90 % мирамистина и гентамицина высвобождается из гидрогелевых матриц, полученных в результате воздействия ионизирующего излучения поглощенной дозой, не превышающей 30 кГр.

3. Антимикробная активность лекарственных средств на основе гидрогелевых полимерных матриц, обусловленная включением в их состав антисептика мирамистина в концентрации 0,5 мг/г и антибиотика гентамицина в концентрации 1 мг/г. Воздействие ионизирующего излучения не снижает антимикробную активность мирамистина и гентамицина в составе гидрогелевых матриц в отношении основных возбудителей раневой инфекции – микроорганизмов рода *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Bacillus*, *Pseudomonas* и *Enterococcus*. Противогрибковая активность гидрогелевых полимерных матриц с мирамистином в отношении грибов *Candida albicans*.

4. Результаты токсико-фармакологических исследований лекарственных средств на основе гидрогелевых матриц.

5. Результаты стандартизации новой лекарственной формы для наружного применения – гидрогелевых пластин. Разработана и валидирована методика идентификации и количественного определения мирамистина в гидрогелевых полимерных матрицах с использованием метода высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Применение разработанной методики позволяет определять мирамистин в низких концентрациях в присутствии остаточных количеств вспомогательных компонентов гидрогелей.

Личный вклад соискателя

Личный вклад соискателя состоит в планировании, постановке и выполнении экспериментальных работ, анализе результатов, их статистической и графической обработке. Постановка задачи, планирование экспериментальных работ, обобщение результатов, подготовка и написание научных публикаций проводились совместно с научными руководителями: к.х.н. П.Т. Петровым и д.ф.н., профессором А.И. Жебентяевым. Личный вклад соискателя в совместные публикации по теме диссертации составляет 90 %. Создателями научных публикаций осуществлялась консультативная и методическая помощь при выполнении экспериментальных исследований.

Апробация результатов диссертации

Результаты исследований, выполненных в рамках диссертационной работы, были доложены и обсуждены на: II, V и VIII Международных конференциях «Медико-социальная экология личности: состояние и перспективы»

(Минск, 2004, 2007, 2010 г.г.), 58 итоговой научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Актуальные вопросы современной медицины и фармации» (Витебск, 2006 г.), Международном Евро-Азиатском конгрессе по инфекционным болезням (Витебск, 2008 г.), XIV съезде хирургов Республики Беларусь (Витебск, 2010 г.), 66-ой научной сессии университета «Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации» (Витебск, 2011 г.), 75-й научно-технической конференции (Минск, 2011 г.), научно-практической конференции «Лекарственные средства Республики Беларусь» в рамках 18-ой международной специализированной выставки «Здравоохранение Беларуси-2011» (Минск, 2011 г.).

Опубликованность результатов диссертации

По материалам диссертационного исследования опубликовано 13 печатных работ. 5 статей опубликованы в журналах, включенных в «Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований» (объем в авторских листах – 3,9). 7 статей и тезисов докладов опубликованы в рецензируемых сборниках материалов научных конгрессов, конференций, съездов, 1 статья в журнале «Здравоохранение» (объем в авторских листах – 1,5). Получены патент Республики Беларусь и решение о выдаче патента Российской Федерации на разработанные составы лекарственных средств. Результаты исследования внедрены в производство на РУП «Белмедпрепараты» и клиническую практику.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, общей характеристики работы, аналитического обзора литературы, материалов и методов исследования, четырех глав экспериментальных исследований, заключения, списка использованных библиографических источников и приложений. Диссертация изложена на 192 страницах машинописного текста, содержит 25 рисунков на 15 страницах, 32 таблицы на 23 страницах, 10 приложений на 44 страницах и список из 180 библиографических источников, в том числе 15 собственных публикаций, на 15 страницах.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ

Аналитический обзор литературы

В настоящее время возрос интерес к получению раневых покрытий на полимерной основе. Наиболее актуальным направлением в данной области исследований является разработка раневых покрытий на основе гидрогелевых матр. Одним из перспективных способов получения гидрогелей является радиационно-химическая технология. Однако, исследования влияния ионизирующего излучения на физико-химические и биологические свойства полимерной основы и действующих веществ в литературе представлены недостаточно

широко. Актуальным является разработка новых высокоэффективных лекарственных средств для наружного применения с использованием радиационно-химической технологии и подбор устойчивых к ионизирующему излучению активных субстанций, обеспечивающих противомикробное действие и способствующих процессам репарации и эпителизации.

Материалы и методы исследования

В качестве радиационно-технологической установки выбран линейный ускоритель электронов УЭЛВ-10-10, который обеспечивает управляемый процесс ионизирующего излучения, высокую равномерность поглощенной дозы, необходимый уровень производительности и постоянный автоматический контроль за процессом облучения.

Для идентификации и количественного определения действующих веществ гидрогелевых матриц были применены УФ-, ИК-спектрофотометрия, ЯМР-спектрометрия и высокоэффективная жидкостная хроматография. Разработаны оптимальные условия анализов и методики пробоподготовки: подобранные экстрагенты, концентрации испытуемых растворов, оптимальные соотношения навеска гидрогелевой пластины:экстрагент, время экстракции.

Для определения стерильности гидрогелевых пластин применяли метод мембранной фильтрации. Исследование противомикробной активности проводили методами двукратных серийных разведений и диффузии в агар. Метод диффузии в агар также использовали для количественного определения гентамицина в гидрогелевых пластинах.

Программа токсико-фармакологических исследований гидрогелевых матриц, содержащих мирамистин и гентамицин, включала изучение острой и субхронической токсичности, местнораздражающего действия, аллергенности и специфической фармакологической активности.

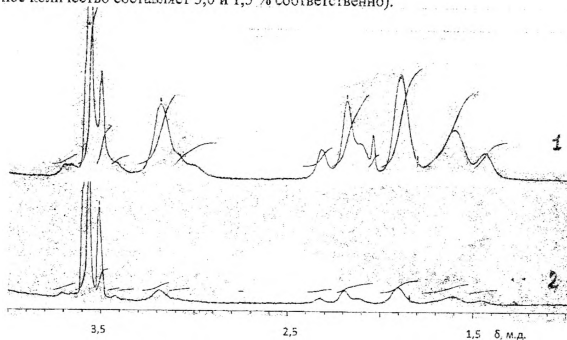
Полученные экспериментальные данные обрабатывали общепринятыми статистическими методами: рассчитывали значения средней арифметической и стандартного отклонения. При оценке достоверности различий между сравниваемыми величинами применяли параметрический t-критерий Стьюдента и непараметрический критерий Манна-Уитни. Уровень достоверности различий принимался равным 0,05. Для статистических расчетов применялись программы «Microsoft Excel 2007» и «STATISTICA, version 7».

Оптимизация состава лекарственных средств на основе гидрогелевых матриц

В качестве исходных компонентов для получения гидрогелевых матриц были использованы в различных соотношениях мономеры акриламид, метакриламид, винилпирролидон -- 5,0–20,0 %; акриловая кислота, метакриловая кис-

лота – 0,5–3,0 %; а также синтетические: поливинилпирролидон (повидон) К-17, К-90 – 1,0–20,0 %; полиэтиленоксид (макрогол) 400, 1500 – 1,0–5,0 % и природные полимеры: агар, декстран, желатин, хитозан – 1,0–5,0 %. В качестве полимерной основы выбран следующий состав: повидон (ПВП) К-90 – 7,5 %, полиэтиленоксид (ПЭО) 400 – 1,5 %, агар – 1,0 %. В результате воздействия ионизирующего излучения поглощенной дозой 25 ± 5 кГр на водный раствор полимеров образуется трехмерная структура гидрогелевых матриц. Полученные гидрогели не растворимы в воде и органических растворителях, не плавятся при нагревании, приобретают эластичность и механическую прочность.

С использованием ЯМР-спектроскопии проведен анализ трехмерной полимерной структуры полученных гидрогелевых матриц. В спектре ^1H ЯМР гидрогеля до облучения идентифицированы сигналы основного компонента ПВП в области 1,45+2,32 и 3,18+3,67 м.д. и сигналы ПЭО в области 3,56+3,58 м.д. В спектрах ^1H ЯМР гидрогелей, облученных дозами 25 кГр (рисунок 1) и 35 кГр, практически полностью исчезают сигналы несвязанных молекул ПВП (остаточное количество составляет 3,0 и 1,5 % соответственно).



1 – до облучения; 2 – после облучения ($D=25$ кГр)

Рисунок 1 – Спектры ^1H ЯМР гидрогелей

Изучена возможность включения в состав гидрогелевых матриц широко используемых как в системной, так и в местной терапии инфекций кожи, ран, мягких тканей, антибактериальных препаратов группы фторхинолонов (ципрофлоксацина, левофлоксацина), производных нитроимидазола (метронидазола), цефалоспоринов (цефотаксима), аминогликозидов (гентамицина), хиноксали-

нов (диоксилина), четвертичных аммониевых соединений (мирамистина). Методами ИК-, УФ-спектрофотометрии и ЯМР-спектроскопии, ВЭЖХ и микробиологического анализа показано, что физико-химические и антимикробные свойства субстанций, облученных поглощенной дозой 25 ± 5 кГр в сухом виде, практически не изменяются. Однако, установлено, что в водных растворах происходит деструкция исследованных субстанций в результате взаимодействия с продуктами радиолитического распада воды, с чем свидетельствует изменение окраски, снижение концентрации, pH растворов, уменьшение противомикробной активности (увеличение минимальной подавляющей концентрации растворов).

Исследованные органические фтор-, серо- и нитросодержащие соединения с сопряженными двойными связями (левофлоксацин, ципрофлоксацин, метронидазол, цефотаксим, диоксидин) в составе гидрогелей под воздействием ионизирующего излучения подвергаются деструкции и являются ингибиторами процесса радиационного сшивания, на что указывает появление окраски гидрогелей, отсутствие необходимых для данной лекарственной формы механических, сорбционных свойств, низкое количественное содержание активных субстанций в экстрактах гидрогелевых матриц (таблица 1).

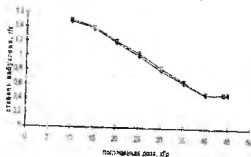
Таблица 1 – Физико-химические свойства гидрогелевых матриц, содержащих фармацевтические субстанции

Образец	Описание	pH водной вытяжки	Степень набухания, г/г	Количественное содержание действующего вещества, мг/г (% от номинального значения)
Гидрогелевые матрицы с левофлоксацином (5 мг/г)	Ярко-оранжевые, не эластичные	7,05	Не определялась	2,90 (57,9 %)
Гидрогелевые матрицы с ципрофлоксацином (2 мг/г)	Ярко-желтые, не эластичные	4,65	1,10	0,67 (33,5 %)
Гидрогелевые матрицы с метронидазолом (10 мг/г)	Желто-коричневые, не эластичные	6,30	Не определялась	6,30 (63,0 %)
Гидрогелевые матрицы с гентамицином (1 мг/г)	Бесцветные, прозрачные, эластичные	5,87	1,08	0,98 (98,0 %)
Гидрогелевые матрицы с мирамистином (0,5 мг/г)	Бесцветные, прозрачные, эластичные	6,95	1,05	0,49 (98,0 %)
Гидрогелевые матрицы с цефотаксимом (5 мг/г)	Желто-коричневые, не эластичные	5,25	Не определялась	3,26 (65,2 %)
Гидрогелевые матрицы с диоксидином (5 мг/г)	Желто-коричневые, не эластичные	4,70	Не определялась	2,85 (57,0 %)

В качестве действующих веществ для включения в состав гидрогелевых матриц выбраны антисептик из группы четвертичных аммониевых соединений мирамистин в концентрации 0,5 мг/г и антибиотик группы аминогликозидов

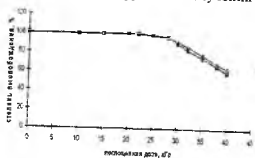
гентамицин в концентрации 1 мг/г. После воздействия ионизирующего излучения гидрогели с мирамистином и с гентамицином оставались бесцветными и прозрачными, приобретали эластичность, механическую прочность, сорбционные свойства, необходимые для данной лекарственной формы. Стабильность мирамистина и гентамицина в составе гидрогелевых матриц подтверждена результатами исследования физико-химических свойств гидрогелевых матриц, содержащих данные субстанции (таблица 1), УФ-спектрами, хроматограммами экстрактов гидрогелей и микробиологически.

Исследовано влияние поглощенной дозы излучения на степень набухания гидрогелевых матриц, содержащих мирамистин и гентамицин. С увеличением



- 1 – гидрогелевые матрицы с мирамистином;
2 – гидрогелевые матрицы с гентамицином

Рисунок 2 – Зависимость степени набухания гидрогелевых матриц, содержащих мирамистин и гентамицин, от поглощенной дозы ионизирующего излучения



- 1 – гидрогелевые матрицы с мирамистином,
2 – гидрогелевые матрицы с гентамицином

Рисунок 3 – Зависимость степени высвобождения мирамистина (кривая 1) и гентамицина (кривая 2) из гидрогелевых матриц от поглощенной дозы облучения

Аналогичные результаты получены при анализе гидрогелевых матриц, содержащих гентамицина сульфат (кривая 2, рисунок 3).

Определены минимальная (20 кГр) и максимальная (30 кГр) дозы ионизирующего излучения, в диапазоне которых лекарственные средства на основе



гидрогелевых полимерных матриц, содержащие мирамистин и гентамицин, стерильны, обладают необходимыми для данной лекарственной формы механической прочностью – (разрывное усилие – $5,5 \pm 0,5$ Н), pH водной вытяжки – от 4,5 до 7,0, сорбионными свойствами (степень набухания – $1,0 \pm 0,2$ г/г), позволяющими впитывать раневой экссудат и высвобождать введенные в состав лекарственные вещества (степень высвобождения – $95,0 \pm 5,0$ %) для обеспечения противомикробного и ранозаживляющего действия.

Исследование противомикробной активности лекарственных средств на основе гидрогелевых матриц

В технологии получения гидрогелевых матриц используется радиационная обработка, поэтому важно было установить влияние ионизирующего излучения на антимикробную активность исследуемых лекарственных средств.

Доказана выраженная антимикробная активность гидрогелевых матриц, содержащих мирамистин и гентамицин, по отношению к тест-культурам и клиническим штаммам наиболее часто встречающихся возбудителей раневой инфекции – микроорганизмам рода *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Bacillus*, *Pseudomonas* и *Enterococcus*. Показана высокая противогрибковая активность гидрогелевых матриц с мирамистином в отношении грибов *Candida albicans*. В результате проведенного исследования установлено, что воздействие ионизирующего излучения не снижает антимикробную активность мирамистина и гентамицина в составе гидрогелевых матриц. Водные растворы исследуемых субстанций, необлученные водные растворы полимеров и гидрогелевые матрицы с мирамистином и с гентамицином подавляли рост испытуемых тест-штаммов микроорганизмов в одинаковой степени. Образцы, содержащие гентамицин в концентрации 20 мкг/мл и выше, обладали 100 %-й бактерицидной активностью в отношении исследуемых тест-культур. Образцы с концентрацией мирамистина 50 мкг/мл полностью подавляли рост исследуемых тест-штаммов, при концентрации мирамистина 10 мкг/мл наблюдалось полное подавление роста грамположительных микроорганизмов рода *Staphylococcus*, *Bacillus* и грибов *Candida*, а также частичное – грамотрицательных *Enterococcus* и *Pseudomonas*.

В таблице 2 представлены результаты сравнительного изучения противомикробного действия мягких лекарственных форм мирамистина и гентамицина. Установлено, что гидрогелевые матрицы без фармацевтических субстанций проявляют слабо выраженную антибактериальную активность (зоны задержки роста в среднем составили 10,60 мм). Показано, что антимикробное действие гидрогелевых матриц с гентамицином 1 мг/г превосходит по активности действие мази гентамициновой 0,1 % ($p < 0,05$), а гидрогелевых матриц с мирамистином 0,5 мг/г – действие мази мирамистиновой 0,5 % ($p < 0,05$) (таблица 2). Данный факт обусловлен наличием эффекта аддитивности

противомикробного действия гидрогелевой основы и действующих веществ, а также высокой степенью высвобождения мирамистина и гентамицина из полимерной матрицы. Гидрогелевые матрицы, включающие в свой состав антибиотик с антисептиком (1 мг/г гентамицина и 0,5 мг/г мирамистина), обладают повышенной антимикробной и антифунгальной активностью, что позволяет расширить спектр их применения.

Таблица 2 – Результаты исследования противомикробного действия малых лекарственных форм гентамицина и мирамистина ($X \pm S_x$)

Исследуемый образец	Диаметры зон задержки роста, мм					
	Staphylococcus aureus ATCC 6538-P	Streptococcus species H 46 A	Escherichia coli ATCC 25922	Bacillus subtilis ATCC 6633	Pseudomonas aeruginosa ATCC 9027	Candida albicans ATCC 885-653
Гидрогелевая матрица с гентамицином 1 мг/г	32,71 ± 0,22*	23,07 ± 0,20*	25,71 ± 0,28*	32,16 ± 0,22*	23,57 ± 0,19*	рост
Мазь гентамициновая 1 мг/г	28,32 ± 0,27	16,05 ± 0,18	23,02 ± 0,21	26,31 ± 0,20	18,55 ± 0,21	рост
Гидрогелевая матрица с мирамистином 0,5 мг/г	35,86 ± 0,22*	25,71 ± 0,19*	29,21 ± 0,28*	31,75 ± 0,24*	24,88 ± 0,21*	35,68 ± 0,22*
Мазь «Мирамистин - Дарница» 5 мг/г	29,73 ± 0,24	22,48 ± 0,20	27,45 ± 0,20	25,89 ± 0,22	22,68 ± 0,20	29,94 ± 0,19
Гидрогелевая матрица с гентамицином 1 мг/г и мирамистином 0,5 мг/г	37,61 ± 0,17**	27,60 ± 0,22**	32,29 ± 0,24**	35,52 ± 0,22**	26,73 ± 0,20**	37,01 ± 0,21**
Гидрогелевая матрица без действующих веществ	11,02 ± 0,22	10,33 ± 0,20	10,44 ± 0,19	10,63 ± 0,20	10,58 ± 0,19	рост
Контроль (диски гентамицина)	29,56 ± 0,24	20,40 ± 0,22	22,68 ± 0,19	26,84 ± 0,21	19,81 ± 0,20	рост

Примечание — *

- различия достоверны при $p < 0,05$ по сравнению с мазевой формой;

- различия достоверны при $p < 0,05$ по сравнению с гидрогелевыми матрицами с гентамицином 1 мг/г и с гидрогелевыми матрицами с мирамистином 0,5 мг/г.

Токсико-фармакологические исследования лекарственных средств на основе гидрогелевых матриц

В результате изучения острой токсичности в опытах на мышах и крысах показано, что вытяжки гидрогелевых матриц не токсичны при внутрибрюшинном введении и не обладают системным токсическим действием в дозах, предельных для инъекций животным. Отдаленных токсических эффектов вытяжек после однократного введения также не обнаружено.

Экспериментально установлено, что субхроническое внутрибрюшинное введение вытяжек гидрогелевых матриц не вызывает изменений нервно-психи-

ческого статуса, функционального состояния сердечно-сосудистой, пищеварительной, эндокринной, нервно-мышечной и дыхательной систем животных. Вытяжки не влияют на рост и развитие животных, определяемые по динамике нарастания массы тела, не нарушают процессы кроветворения, не вызывают видимых морфологических изменений внутренних органов экспериментальных животных и являются биологически безопасными.

Исследование раздражающего действия в ХЕТ-КАМ тесте показало, что при экспозиции вытяжек гидрогелевых матриц на хориоаллантоисной оболочке куриного эмбриона отсутствовали сосудистые проявления и тканевая реакция (ненарушенная прозрачная тонкая оболочка с нормально функционирующей сетью кровеносных сосудов и капилляров). В опытах *in vivo* установлено, что при контакте гидрогелевых матриц с раневой поверхностью, подкожной клетчаткой, слизистыми и серозными тканями отсутствуют признаки местной реакции раздражающего и воспалительного характера. Следовательно, лекарственные средства на основе гидрогелевых матриц не содержат компонентов, обладающих раздражающим действием на слизистые оболочки и не проявляют местных гистотоксических свойств.

В результате изучения влияния на течение раневого процесса и заживления ран установлено, что гидрогелевые матрицы с действующими веществами не оказывают ингибирующего действия на рост грануляционной ткани, препятствуют развитию нагноительного процесса, высыханию раневой поверхности и в совокупности обеспечивают оптимальные условия для эпителизации ран. Аппликации лекарственных средств на основе гидрогелевых матриц, содержащих мирамистин и гентамицин, ускоряют заживление полнослойных ран кожи за счет стимуляции репаративных процессов и усиления барьерно-защитных свойств. Так, в контрольной серии экспериментов заживление ран у животных наступало в среднем на 20-е сутки. Применение гидрогелевых матриц с мирамистином сокращало этот срок до 16-18 дней ($p < 0,05$).

Стандартизация и исследование стабильности лекарственных средств на основе гидрогелевых матриц

Разработана методика идентификации и количественного определения мирамистина в гидрогелевых матрицах с использованием метода ВЭЖХ. Проведен выбор оптимальных условий хроматографирования: тип сорбента, геометрия используемой хроматографической колонки, природа и соотношение растворителей в подвижной фазе.

Оптимальные условия разделения пиков вспомогательных компонентов гидрогелевых матриц и мирамистина были получены на обращено-фазовой колонке C_{18} (LiChrospher 100 RP-8 размером 250x4,6 мм).

При использовании в качестве подвижной фазы смесей: метанол - 0,15 М аммония дигидрофосфат (30:70), ацетонитрил - 0,15 М аммония дигидрофосфат (20:80 и 30:70) пик мирамистина был асимметричным и размытым. Приемлемые результаты были получены при применении в качестве подвижной фазы раствора 38,6 г/л аммония ацетата в смеси метанол - вода для хроматографии в различных соотношениях (80:20; 85:15; 90:10; 93:7; 95:5). При дальнейшей оптимизации условий элюирования установлено соотношение компонентов подвижной фазы (раствор 38,6 г/л аммония ацетата:смесь метанол - вода для хроматографии в соотношении 93:7; pH=6,7), при котором форма пика мирамистина соответствует критериям пригодности хроматографической системы (фактор асимметрии пика - не более 2,0; количество теоретических тарелок - не менее 2000). Изменения значения pH подвижной фазы ($\pm 0,5$) не оказывало существенного влияния на время удерживания мирамистина.

В результате экспериментальных исследований при разработке методики пробоподготовки установлено, что максимальное извлечение мирамистина (100 %) из матриц наблюдалось при использовании в качестве экстрагента 96 % спирта этилового (таблица 3). Экспериментально подобраны соотношения навески гидрогелевой пластины и количества экстрагента. В результате проведенных исследований с учетом степени набухания установлено оптимальное соотношение навески гидрогелевых пластины и экстрагента - 1:4, при котором концентрация мирамистина в экстракте соответствует диапазону применения методики. При соотношении 1:1 гидрогелевые пластины полностью впитывают экстрагент, т.к. их степень набухания составляет около 1,0; при использовании большего количества растворителя (например, при соотношении 1:5; 1:6 и т.д.) концентрация мирамистина в испытуемом растворе находится ниже диапазона применения методики.

Таблица 3 – Влияние экстрагента и степени измельчения гидрогелевых пластины на степень извлечения мирамистина

Экстрагент	Размер фрагментов гидрогелевых пластины при измельчении, мм	Степень извлечения мирамистина из гидрогелевой пластины, %
Раствор 38,6 г/л аммония ацетата в смеси метанол - вода (93:7)	5x5	Не детектируется
Вода	5x5	Не детектируется
Метанол	5x5	Не детектируется
Изопропанол	5x5	Не детектируется
70 % спирт этиловый	5x5	60 %
96 % спирт этиловый	5x5	95 %
	2x2	100 %
	10x10	70 %

Полное извлечение мирамистина 96 % спиртом этиловым происходит при измельчении гидрогелевых пластин до фрагментов размером около 2х2 мм. С уменьшением размеров фрагментов при измельчении увеличивается набухаемость гидрогелевых пластин, что усложняет процесс дальнейшей пробоподготовки (необходимо применение центрифугирования, дополнительной фильтрации, большие потери экстракта).

Установлено, что максимальное высвобождение мирамистина из матрицы и установление концентрационного равновесия наблюдается при экстракции в течение 3 часов. Концентрация антисептика в пробе составляет 0,1 мг/мл.

В результате проведенных исследований для идентификации и количественного определения мирамистина установлены следующие условия хроматографирования: колонка LiChrospher 100 RP-8 размером 250х4,6 мм, заполненная октисилильным силикагелем с размером частиц 5 мкм; подвижная фаза: раствор 38,6 г/л аммония ацетата в смеси метанол – вода для хроматографии (93:7); скорость подвижной фазы – 1,0 мл/мин; детектирование – при длине волны 261 нм; температура колонки – (20 ± 2) °C; объем вводимой пробы – 50 мкл; количество повторных инъекций – 3.

В результате валидации показана пригодность хроматографической системы, установлены избирательность, линейность, повторяемость, воспроизводимость и правильность методики.

Разработанная методика позволяет определять мирамистин в низких концентрациях в присутствии остаточных количеств вспомогательных компонентов гидрогелей. В отличие от обычно применяемых для количественного определения солей четвертичных аммониевых оснований методов ацидиметрии, аргентометрии или меркуриметрии методика ВЭЖХ исключает использование дорогостоящих и токсичных реагентов, требующих последующего сбоя и утилизации остатков титранта.

Для обеспечения требуемого уровня качества и безопасности новой лекарственной формы предложены следующие показатели контроля гидрогелевых пластин: описание, подлинность, средняя масса, pH водной вытяжки, механические включения, степень набухания, стерильность, количественное определение действующих веществ, упаковка, маркировка, хранение, срок годности. Оптимизированные и разработанные для данной лекарственной формы методики анализа и критерии контроля качества включены в фармакопейные статьи на лекарственные средства «Мирамистин, гидрогелевые пластины 0,5 мг/г» и «Гентамицин, гидрогелевые пластины 1 мг/г».

Стабильность лекарственных средств на основе гидрогелевых матриц исследована в условиях долгосрочных и ускоренных испытаний. Установлено, что технология получения, состав и упаковочные материалы обеспечивают стабильность лекарственных средств «Мирамистин, гидрогелевые пластины

0,5 мг/г» и «Гентамицин, гидрогелевые пластины 1 мг/г» при хранении в течение 2 лет при температуре $(25 \pm 2)^\circ\text{C}$ и влажности $(60 \pm 5)\%$.

Для исследования возможных структурных изменений гидрогелевых матриц и активных субстанций, входящих в их состав, в процессе хранения использовали ЯМР-спектроскопию. Спектры ^1H ЯМР гидрогелевых матриц с мирамистином и с гентамицином после окончания срока хранения в течение 2 лет при температуре $(25 \pm 2)^\circ\text{C}$ идентичны спектрам ^1H ЯМР гидрогелей на момент выпуска, что свидетельствует о сохранении структуры полимерной основы в процессе хранения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. Предложен оптимальный состав и способ получения лекарственных средств на основе гидрогелевых матриц с использованием радиационно-химического сшивания композиции биополимеров. В качестве действующих веществ выбраны антисептик мирамистин в концентрации 0,5 мг/г и антибиотик гентамицин в концентрации 1 мг/г. Стабильность структуры и свойств данных соединений в составе гидрогелевых матриц доказана с использованием биологических и инструментальных методов (ВЭЖХ, спектрофотометрия).

В результате воздействия ионизирующего излучения поглощенной дозой в диапазоне от 20 до 30 кГр на водный раствор биологически совместимых полимеров (поливинилпирролидона и полиэтиленоксида) с действующими веществами (мирамистином и гентамицином) получены лекарственные средства в форме стерильных полупрозрачных, бесцветных гидрогелевых пластин, обладающих необходимыми для данной лекарственной формы механической прочностью – (разрывное усилие – $5,5 \pm 0,5$ Н), pH водной вытяжки – от 4,5 до 7,0, сорбционными свойствами (степень набухания – $1,0 \pm 0,2$ г/г), позволяющими впитывать раневой экссудат и высвобождать введенные в состав лекарственные вещества (степень высвобождения – $95,0 \pm 5,0\%$) для обеспечения противомикробного и ранозаживляющего действия [3, 4, 9, 10, 11, 15, 16].

2. Впервые установлена зависимость степени набухания гидрогелевых матриц, содержащих мирамистин и гентамицин, от поглощенной дозы ионизирующего излучения. Максимальная степень набухания характерна для гидрогелей, облученных поглощенной дозой 10 кГр, минимальная – дозой 40 кГр. Достоверных различий степени набухания гидрогелевых матриц с мирамистином по сравнению с гидрогелевыми матрицами с гентамицином не выявлено ($p > 0,05$). Впервые установлена зависимость степени высвобождения мирамистина и гентамицина из полимерной основы матриц от поглощенной дозы ионизирующего излучения. Высвобождение из полимерной основы более 90 %

мирамистина и гентамицина происходит при поглощенной дозе, не превышающей 30 кГр [4, 10].

3. Установлено, что воздействие ионизирующего излучения не снижает антимикробную активность мирамистина и гентамицина в составе гидрогелевых матриц в отношении тест-культур и клинических штаммов основных возбудителей раневой инфекции: грамположительных стафилококков, стрептококков, бацилл и грамотрицательных энтерококков и псевдомонад. Установлена высокая противогрибковая активность гидрогелевых полимерных матриц с мирамистином в отношении грибов *Candida albicans*. Показано, что гидрогелевые матрицы без фармацевтических субстанций проявляют слабо выраженную антибактериальную активность. Антимикробное действие гидрогелевых матриц с гентамицином 1 мг/г превосходит по активности действие мази гентамициновой 0,1 % ($p < 0,05$), а гидрогелевых матриц с мирамистином 0,5 мг/г – действие мази мирамистиновой 0,5 % ($p < 0,05$) [1, 8, 13].

4. Изучены токсико-фармакологические свойства лекарственных средств на основе гидрогелевых матриц, содержащих мирамистин и гентамицин. Установлено, что вытяжки гидрогелевых матриц не обладают системным токсическим действием, не оказывают отрицательного влияния на основные функциональные системы организма, не проявляют местнораздражающих свойств. При нанесении на раневую поверхность гидрогелевые матрицы с мирамистином и с гентамицином не оказывают ингибирующего действия на рост грануляционной ткани, препятствуют развитию нагноительного процесса, повышают раневую поверхность и в совокупности обеспечивают оптимальные условия для эпителизации ран [5, 6, 11].

5. Впервые разработана методика идентификации и количественного определения мирамистина в гидрогелевых матрицах с использованием метода ВЭЖХ. Для разделения пиков вспомогательных компонентов гидрогелевых матриц и мирамистина экспериментально определены оптимальные условия анализа: сорбент – октилсилильный силикагель с размером частиц 5 мкм; подвижная фаза: раствор 38,6 г/л аммония ацетата в смеси метанол – вода для хроматографии (93:7); детектирование – при длине волны 261 нм. Экспериментально подобраны условия пробподготовки: экстрагент (96 % спирт этиловый), соотношение навеска гидрогелевой пластины:экстрагент (1:4), время экстракции (3 часа). Методика позволяет определять мирамистин в низких концентрациях в присутствии остаточных количеств вспомогательных компонентов гидрогелей. В результате валидации установлено, что методика удовлетворяет критериям приемлемости по следующим тестам: избирательность, линейность, повторяемость, внутрिलाбораторная воспроизводимость и правильность. В отличие от обычно применяемых для количественного определения солей четвертичных аммониевых оснований методов ацидиметрии, аргенто-

метрии или меркуриметрии методика ВЭЖХ исключает использование дорогостоящих и токсичных реагентов, требующих последующего сбора и утилизации остатков титранта [2, 12].

Впервые определены критерии контроля качества новой лекарственной формы – гидрогелевых пластин: описание, подлинность, средняя масса, pH водной вытяжки, механические включения, степень набухания, стерильность, количественное определение действующих веществ, упаковка, маркировка, хранение, срок годности. Разработаны методики анализа и проведена стандартизация лекарственных средств на основе гидрогелевых полимерных матриц [7, 9].

Технология получения, состав и упаковочные материалы обеспечивают стабильность гидрогелевых полимерных матриц, содержащих мирамистин и гентамицин, при хранении в течение 2 лет при температуре не выше 25 °С [9].

Рекомендации по практическому использованию результатов

В ходе выполнения диссертационной работы создана новая лекарственная форма для наружного применения «Гидрогелевые пластины», описание и требования к которой впервые включены в Государственную Фармакопею Республики Беларусь (т. 1, с. 633).

Разработанные методики контроля качества включены в фармакопейные статьи на лекарственные средства «Мирамистин, гидрогелевые пластины 0,5 мг/г» (ФСП РБ 1028-11) и «Гентамицин, гидрогелевые пластины 1 мг/г» (ФСП РБ 1029-11), разработаны и утверждены в МЗ РБ инструкции по медицинскому применению для специалистов и для потребителей. Лекарственные средства зарегистрированы в МЗ РБ «Гентамицин, гидрогелевые пластины 1 мг/г» (№ г/р 11/12/1398) и «Мирамистин, гидрогелевые пластины 0,5 мг/г» (№ г/р 11/12/1399).

На РУП «Белмедпрепараты» организовано промышленное производство, разработаны и утверждены технологические инструкции, промышленные регламенты на производство лекарственных средств «Гентамицин, гидрогелевые пластины 1мг/г» (ТИ-1.2401.00.00-2-0357-001, ПР № 01-2011) и «Мирамистин, гидрогелевые пластины 0,5 мг/г» (ТИ-1.2412.01.01-2-0358-001, ПР № 02-2011).

Лекарственные средства на основе гидрогелевых полимерных матриц внедрены в клиническую практику. Разработаны и утверждены в МЗ РБ инструкции по применению «Лечение травматических дефектов мягких тканей конечностей в условиях влажной среды с применением лекарственных средств «Гидрогелевые пластины мирамистина 0,05 %» и «Гидрогелевые пластины гентамицина 0,1 %» (рег. № 006-0208 от 11.04.2008 г.), «Способ местного лечения различных форм рожистого воспаления с использованием гидрогелевых пластин мирамистина (рег. № 069-0907 от 9.11.2007 г.).

Список публикаций соискателя
Статьи в научных рецензируемых журналах

1. Противомикробная активность новых лекарственных средств на основе гидрогелевых полимерных матриц / Ю.Г. Чернецкая, Н.А. Дедюшко, Т.В. Трухачева, А.И. Жебентяев, П.Т. Петров // Вестник фармации. – 2009. – № 3 (45). – С. 63–75.
2. Разработка и валидация методики определения мирамистина в гидрогелевых полимерных матрицах с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии / Ю.Г. Чернецкая, Ю.Г. Белковская, Т.В. Трухачева, А.И. Жебентяев, П.Т. Петров // Вестник фармации. – 2010. – № 3 (49). – С. 67–77.
3. Влияние ионизирующего излучения на физико-химические и противомикробные свойства фармацевтических субстанций, используемых для создания аппликационных лекарственных средств на основе гидрогелевых матриц / Ю.Г. Чернецкая, П.Т. Петров // Вестник фармации. – 2011. – № 3 (53). – С. 25–33.
4. Оптимизация состава и технологий получения гидрогелевых полимерных матриц / Ю.Г. Чернецкая, А.И. Жебентяев, П.Т. Петров // Вестник фармации. – 2011. – № 3 (53). – С. 57–65.
5. Токсико-фармакологические исследования лекарственных средств на основе гидрогелевых полимерных матриц, содержащих мирамистин и гентамицин / Ю.Г. Чернецкая, Б.В. Дубовик, А.И. Жебентяев, П.Т. Петров // Вестник фармации. – 2011. – № 4 (54). – С. 65–75.

Статьи в сборниках материалов научных конференций, съездов

6. Предварительные результаты применения лекарственных форм на основе гидрогеля для лечения ран / А.В. Руцкий, А.Н. Бенько, П.Т. Петров, Т.В. Трухачева, Ю.Г. Чернецкая // Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения. Новые направления медицины: материалы всероссийской междунар. конф., посвящ. 200-летию ГУ "432-й ордена Красной Звезды главной военной клинической госпиталь Вооруженных Сил Республики Беларусь", Минск, 18 августа 2005 г. / Технопринт; редкол.: В.Н. Бордаков [и др.]. – Минск, 2005. – С. 242–243.
7. Чернецкая, Ю.Г. Качественный и количественный анализ действующих веществ в противомикробных, ранозаживляющих средствах на основе гидрогелевых полимерных матриц / Ю.Г. Чернецкая // Актуальные вопросы современной медицины и фармации: материалы 58-ой итоговой научно-практической конференции студентов и молодых ученых ВГМУ, Витебск, 26–27 апреля 2006 г. / Витебский гос. ордена Дружбы народов мед. ун-т; редкол.: А.П. Солодов [и др.]. – Витебск, 2006. – С. 267–269.
8. Результаты клинического изучения лекарственных средств «Гидрогелевые пластины мирамистина» и «Гидрогелевые пластины гентамицина» / Ю.Г. Чернецкая, С.В. Шляхтин, О.В. Курсаков, А.Д. Карман, А.Н. Бенько, В.Л. Енджи-

евский, Т.В. Трухачева, П.Т. Петров // Медико-социальная экология личности: состояние и перспективы: материалы V международной конференции, Минск, 6–7 апреля 2007 г. / Изд. центр БГУ; редкол.: В.А. Прокашева [и др.]. – Минск, 2007. – С. 336–339.

9. Технология и стандартизация лекарственных средств в форме гидрогелевых пластин / Ю.Г. Чернецкая, Т.В. Трухачева // Медико-социальная экология личности: состояние и перспективы: материалы VIII международной конференции, Минск, 2–3 апреля 2010 г.: в 2 ч. / Изд. центр БГУ; редкол.: В.А. Прокашева [и др.]. – Минск, 2010. – Ч. 2. – С. 189–191.

10. Влияние ионизирующего излучения на физико-химические свойства гидрогелевых полимерных матриц, содержащих гентамицин и мирамистин / Ю.Г. Чернецкая, Т.В. Трухачева, А.И. Жебентяев // Достижения фундаментальной. клинической медицины и фармации: материалы 66-ой научной сессии сотрудников университета, Витебск, 27–28 января 2011 г. / Витебский гос. ордена Дружбы народов мед. ун-т; редкол.: В.П. Дейкало [и др.]. – Витебск, 2011. – С. 45–46.

Тезисы докладов

11. Аппликационная лекарственная форма гидрогелевой матрицы для лечения ран и ожогов / Ю.Г. Чернецкая, П.Т. Петров, Т.В. Трухачева, Б.В. Дубовик, М.П. Лапковский // Тез. докл. XI Российского национального конгресса «Человек и лекарство», Москва, 19–23 апреля 2004 г. / Общероссийский обществ. фонд «Здоровье человека»; редкол.: А.Г. Чучалин [и др.]. – Москва, 2004. – С. 848.

12. Разработка методики анализа миристамидопропилдиметилбензиламмония хлорида (мирамистина) в гидрогелевых полимерных матрицах / Ю.Г. Чернецкая, И.В. Воробьева, Т.В. Трухачева // Тез. докл. XI Российского национального конгресса «Человек и лекарство», Москва, 6–10 апреля 2009 г. / ЗАО РИЦ «Человек и лекарство»; редкол.: А.Г. Чучалин [и др.]. – Москва, 2009. – С. 764–765.

Другие публикации

13. Лечение травматических дефектов мягких тканей конечностей с использованием лекарственных форм на основе гидрогеля / А.В. Руцкий, А.Н. Бенько, П.Т. Петров, Ю.Г. Чернецкая // Здоровоохранение. – 2007. – № 12. – С. 63–70.

14. Инструкция по лечению травматических дефектов мягких тканей конечностей в условиях влажной среды с применением лекарственных средств «Гидрогелевые пластины мирамистина 0,05 %» и «Гидрогелевые пластины гентамицина 0,1 %»; утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 11.04.08. – Минск, 2008. – 9 с.

Патенты

15. Противомикробное и ранозаживляющее средство на основе гидрогелевой полимерной матрицы: пат. 11060 Респ. Беларусь: МПК (2006) А 61L 15/16/ П.Т. Петров, Ю.Г. Чернецкая, М.П. Лапковский, Т.В. Трухачева, Б.Е. Двоскин, заявитель РУП «Белмедпрепараты» – № а 20051016; заявл. 21.10.2005, опубл. 30.06.2007 // Афіцыйны бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці – 2008. – № 4 (63). – С. 62.

16. Противомикробное и ранозаживляющее средство на основе гидрогелевой полимерной матрицы: заявка на пат. РФ: МПК (2006) А 61L 15/06/ П.Т. Петров, Ю.Г. Чернецкая, М.П. Лапковский, Т.В. Трухачева, Б.Е. Двоскин; заявитель «РУП «Белмедпрепараты» – № а 2008130425; заявл. 22.07.2008; опубл. 27.01.2010 // Бюл. изобрет. – 2010. – № 3.

РЭЗЮМЕ
Чарнецкая Юлія Рыгораўна

Хіміка-фармацэўтычнае абгрунтаванне і стварэнне лекавых сродкаў на аснове гідрагелевых матрыц, змяшчаючых мірамістын і гентаміцын

Ключавыя словы: гідрагелевыя матрыцы, іанізуючае вылучэнне, увабраная доза, фармацэўтычныя субстанцыі, мірамістын, гентаміцын.

Мэта работы: стварэнне новых процівамікробных і раназажывляючых лекавых сродкаў на аснове гідрагелевых матрыц.

Метады даследавання і апаратура: УФ-, ІК-спектрафатаметрыя, ЯМР-спектраметрыя, высокаэфектыўная вадкасная хромаціграфія, біялагічныя метады даследавання; спектрафатаметр Lambda 25, ІК-спектрометр Фур'е, ЯМР-спектрометр AVANCE-500, вадкасны хромаціграф Agilent 1200.

Атрыманыя вынікі і іх навізна. Эксперыментальна абгрунтаваны састаў і спосаб атрымання лекавых сродкаў на аснове гідрагелевых матрыц. У якасці дзеючых рэчываў выбраны антысептык мірамістын у канцэнтрацыі 0,5 мг/г і антыбіётык гентаміцын у канцэнтрацыі 1 мг/г. Упершыню даследаваны ўплыў іанізуючага вылучэння на фізіка-хімічныя ўласцівасці і процівамікробную актыўнасць гідрагелей з дзеючымі рэчывамі. Вывучаны таксікалагічная бяспека і фармакалагічная актыўнасць гідрагелевых матрыц з мірамістынам і з гентаміцынам. Упершыню распрацавана метадыка ідэнтыфікацыі і колькаснага вызначэння мірамістына ў гідрагелевых матрыцах з выкарыстаннем метада ВЭВХ. Упершыню праведзены стандартызацыя і даследаванне стабільнасці новай лекавай формы – гідрагелевых пласцін.

Ступень выкарыстання: распрацаваны і зарэгістраваны ў МЗ РБ лекавыя сродкі «Мірамістын, гідрагелевыя пласціны 0,5 мг/г» (№ г/р 11/12/1399), «Гентаміцын, гідрагелевыя пласціны 1 мг/г» (№ г/р 11/12/1398). Лекавыя сродкі на аснове гідрагелевых матрыц укаранены ў вытворчасць на РУП «Белмедпрэпараты» і клінічную практыку ў якасці сродкаў для меснай тэрапіі ран і апекаў.

Вобласць ужывання: фармацэўтычная прамысловасць і медыцына.

РЕЗЮМЕ

Чернецкая Юлия Григорьевна

Химико-фармацевтическое обоснование и создание лекарственных средств на основе гидрогелевых матриц, содержащих мирамистин и гентамицин

Ключевые слова: гидрогелевые матрицы, ионизирующее излучение, поглощенная доза, фармацевтические субстанции, мирамистин, гентамицин.

Цель работы: создание новых противомикробных и ранозаживляющих лекарственных средств на основе гидрогелевых матриц.

Методы исследования и аппаратура: УФ-, ИК-спектрофотометрия, ЯМР-спектрометрия, высокоэффективная жидкостная хроматография, биологические методы исследования; спектрофотометр Lambda 25. ИК-спектрометр Фурье, ЯМР-спектрометр AVANCE-500, жидкостной хроматограф Agilent 1200.

Полученные результаты и их новизна. Экспериментально обоснован состав и способ получения лекарственных средств на основе гидрогелевых матриц. В качестве действующих веществ выбраны антисептик мирамистин в концентрации 0,5 мг/г и антибиотик гентамицин в концентрации 1 мг/г. Впервые исследовано влияние ионизирующего излучения на физико-химические свойства и противомикробную активность гидрогелей с действующими веществами. Установлены токсикологическая безопасность и фармакологическая активность гидрогелевых матриц с мирамистином и с гентамицином. Впервые разработана методика идентификации и количественного определения мирамистина в гидрогелевых матрицах с использованием метода ВЭЖХ. Впервые проведены стандартизация и исследование стабильности новой лекарственной формы – гидрогелевых пластин.

Степень использования: разработаны и зарегистрированы в МЗ РБ лекарственные средства «Мирамистин, гидрогелевые пластины 0,5 мг/г» (№ г/р 11/12/1399), «Гентамицин, гидрогелевые пластины 1 мг/г» (№ г/р 11/12/1398). Лекарственные средства на основе гидрогелевых матриц внедрены в производство на РУП «Белмедпрепараты» и клиническую практику в качестве средств для местной терапии ран и ожогов.

Область применения: фармацевтическая промышленность и медицина.

SUMMARY

Chernetskaya Julia Grigorevna

Chemical and pharmaceutical study and development of drugs based on hydrogel matrixes containing myramistin and gentamicin

Key words: hydrogel matrix, ionizing radiation, absorbed dose, pharmaceutical substances, myramistin, gentamicin.

Purpose of the work: to create of medicinal products based on hydrogel polymer matrix.

Research methods and apparatus: UV-, IR-spectrophotometry, NMR-spectroscopy, high performance liquid chromatography, biological methods; spectrophotometer Lambda 25, IR-Fourier spectrometer, NMR-spectrometer AVANCE-500, liquid chromatograph Agilent 1200.

Study results and their novelty. Experimentally justified composition and technology of medicines based on hydrogel polymer matrixes. As a result of studies selected antiseptic myramistin 0,5 mg/g and antibiotic gentamicin 1 mg/g as active compounds. For the first time the effect of absorbed dose of ionizing radiation on the physico-chemical properties and antimicrobial activity of applicable medicines was investigated. The toxicological safety and pharmacological activity of hydrogel matrixes with myramistin and gentamicin were studied. For the first time was developed a method of identification and quantification of myramistin in hydrogel matrixes by HPLC. For the first time were fulfilled standardization and stability study of new medicinal form – hydrogel plates.

The usage: Medicinal forms "Myramistin, hydrogel plate 0,5 mg/g" (№ 11/12/1399), "Gentamicin, hydrogel plate 1 mg/g" (№ 11/12/1398) designed and registered with the MOH. Medicines based on hydrogel polymer matrixes were introduced into industrial RUE "Belmedpreparaty" and clinical practice as a kit for local treatment of wounds and burns.

Fields of applications: pharmaceutical industry and medicine.

Подписано в печать 23.10.2012 г. Формат 64×84 1/16
Бумага типографская № 2. Гарнитура Times New Roman. Усл. печ. л. 45^л
Тираж 60 экз. Заказ № 884
Издательство УО «Витебский государственный медицинский университет»
ЛИ № 02330/0549444 от 8.04.2009 г.
Отпечатано на ризографе УО «Витебский государственный медицинский университет»,
210023, г. Витебск. пр-т. Фрунзе, 27