

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
КИЇВСЬКИЙ НАУКОВО-ДОСЛІДНИЙ ІНСТИТУТ ЕПІДЕМІОЛОГІЇ
ТА ІНФЕКЦІЙНИХ ХВОРОБ ім. Л.В.ГРОМАШЕВСЬКОГО**

На правах рукопису
УДК 582.282.23; 615.28; 014. 8/015.81.

СИДОРУК Алла Володимирівна

**ПОРІВНЯЛЬНЕ МІКРОБІОЛОГІЧНЕ ВИВЧЕННЯ
АНТИСЕПТИЧНИХ ОЧНИХ КРАПЕЛЬ ДЕКАМЕТОКСИНУ**

03.00.07 — мікробіологія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття вченої ступені
кандидата біологічних наук

Київ — 1995



Дисертацією є рукопис
Робота виконана в Вінницькому державному медичному університеті ім. М.І.Пирогова

Науковий керівник — академік АН ВШ України
заслужений діяч науки і техніки України
доктор медичних наук, професор
Г.К.Палій

Офіційні опоненти — доктор медичних наук **І.Г.Лукач**

кандидат біологічних наук **В.О.В'юницька**

Провідна організація — Київський державний університет
ім.Т.Г.Шевченка

Захист дисертації відбудеться "14" березня 1995 року
о 14 годині на засіданні спеціалізованої Ради Д-088.04.01 при
Київському науково-дослідному інституті епідеміології та
інфекційних хвороб ім. Л.В.Громашевського (252038, м.Київ, узвіз
Протасів Яр, 4).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці інституту.

Автореферат розісланий "10" лютого 1995 року.

Вчений секретар спеціалізованої Ради,
кандидат медичних наук

Л.С.Красюк

ЛНБ ім. В. Стефаніка
АН України

1. ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Розвиток оперативної техніки, збільшення кількості хірургічних втручань та інструментальних методів діагностики захворювань ока, пов'язане з використанням складної апаратури, привело до збільшення кількості резервуарів та шляхів розповсюдження гноєсидної флори, яка під впливом несприятливих біологічних, хімічних та фізичних факторів набуває резистентності до протимікробних препаратів. З іншого боку - погіршення екологічної ситуації негативно впливає на імунну систему хворих, що знижує показники лікування захворювань.

Серед широкого арсеналу ліків, що застосовуються в медичній практиці, препарати з антимікробними властивостями посідають чільне місце. Ефективність хіміотерапії у лікуванні органу зору в значній мірі залежить від раціонального застосування окремих протимікробних препаратів та їх різноманітних прописів.

Важливим фактором при виборі хіміотерапевтичного препарату є чутливість збудника до нього, яка з часом змінюється. Практична медицина все частіше засвідчує, що ліки, які застосовувались раніше і були досить ефективними, втратили свої лікувальні властивості. Тому проблема пошуку нових протимікробних препаратів та розробка на їх основі різноманітних лікарських форм є досить актуальною. Особливу увагу дослідників привертають синтетичні протимікробні препарати, які є поверхнево-активними речовинами.

Вітчизняний антисептик декаметоксин відноситься до поверхнево-активних катіонних речовин. Він не має аналогів у світі. Декаметоксин характеризується широким спектром протимікробної дії (Г. К. Палий, 1973; Г. К. Палий і соавт., 1989, 1991).

Державна Фармакопея XI вид., Державні фармакопеї та специфікації зарубіжних країн ставлять до офтальмологічних препаратів ряд вимог, серед яких істотнічність, стерильність, стабільність, відсутність подразнення при їх інстиляції, мінімальна токсичність та пролонгована дія.

Відомо, що деякі антибіотики та антисептики, які застосовуються в офтальмологічній практиці, мають досить вузький інтервал між лікувальними та токсичними дозами. Робстами Ю. Л. Волянського та співавт. (1971), М. П. Єдинова та співавт. (1982) виявлена здатність високомолекулярних сполук, таких як аубсаїдан, продигіоан, декстран знижувати побічну дію антибіотиків та антисептиків і підвищувати їх антимікробну активність. Окрім того, мікробні полісахариди мають властивості: неспецифічних протекторів при деяких вірусних, бактеріальних та грибкових інфекціях (Ю. Л. Волянський і соавт., 1971; М. П. Єдинов, 1966, 1982; Г. К. Палий і соавт. 1978 та ін.).

Високомолекулярні сполуки, також, пролонгують специфічну дію ліків, що дозволяє протягом тривалого часу підтримувати необхідну концентрацію антимікробних речовин в тканинах та рідинах ока (Ю. Ф. Майчук, 1987, 1990; В. Н. Ермакова, 1990 та ін.).

Мета дослідження - теоретичне та експериментальне обґрунтування нового антисептичного засобу - очні краплі дека-

метоксину в поєднанні з амбеном, аубазиданом та поліглюкіном.

Основні завдання дослідження.

1. Вивчення антимікробних властивостей очних крапель декаметоксину. Дослідження хіміотерапевтичної активності нових прописів очних крапель на основі декаметоксину, аубазидану, поліглюкіну, амбену. Експериментальне обґрунтування їх оптимальних концентрацій за допомогою фізико-хімічних методів в різних лікарських прописах.
2. Розробка методів визначення декаметоксину, амбену в нових лікарських прописах очних крапель.
3. Створення нових очних антисептичних препаратів на основі декаметоксину, аубазидану, поліглюкіну та амбену та вивчення їх властивостей.

Наукова новизна. Вперше досліджено антимікробні, фізико-хімічні, хіміотерапевтичні властивості очних лікарських препаратів декаметоксину. В роботі приведені результати порівняльного мікробіологічного вивчення різноманітних прописів антисептичних очних крапель. Теоретично обґрунтовано оптимальні концентрації декаметоксину, аубазидану, декстрану та амбену в очних лікарських прописах; показана можливість створення на їх основі очних лікарських антисептичних крапель.

Практична цінність дослідження. На основі результатів проведених досліджень запропоновано лікарський препарат очні краплі декаметоксину (0,02 %) для профілактики та лікування гнійно-запальних захворювань ока. Створені нові прописи антисептичних очних крапель, що містять декаметоксин, поліглюкін, амбен та ін. Вперше створено методи визначення декаметоксину та амбену в лікарських препаратах.

Встановлена стабільність очних крапель розроблена нова селективна, високочутлива якісна реакція на декаметоксин в складних очних краплях на основі амбену, аубаїдану та поліглюкіну. Розроблено проекти Тимчасових Фармакопейних статей та Лабораторні регламенти на виробництво очних крапель декаметоксину та Полідек.

Результати наукових досліджень увійшли до НТД: розроблені та затверджені Фармакопейним комітетом МОЗ України ТФС N 42У-13-93 "Розчин декаметоксину 0,02 % (очні краплі)" та МОЗ Російської Федерації ТФС N 42-2111-92 "Раствор декаметоксина 0,02 % (глазные капли)". Наказом МОЗ України N 40 від 12.03.93 р. і Наказом МОЗ Російської Федерації N 59 від 01.04.93 р. дозволено застосування у медичній практиці і промислове виробництво очних крапель декаметоксину 0,02 %.

Апробація роботи. Зроблені доповіді та обговорені основні результати дисертаційної роботи на Республіканській конференції по новим лікарським засобам (Харків, 1992); Міжнародній конференції "Актуальні питання мікробіології, епідеміології та імунології інфекційних хвороб" (Харків, 1993); засіданні обласного товариства МЕП (Вінниця, 1994).

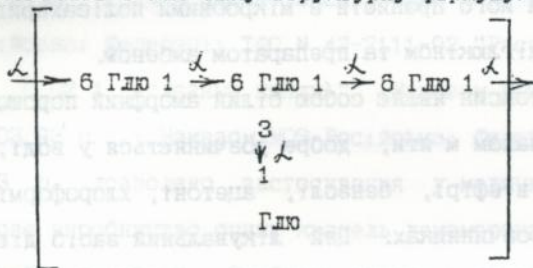
Публікації. По темі дисертації опубліковано 6 наукових робіт в наукових журналах та збірниках. Отримано авторське свідоцтво на винахід N 1807388, зареєстроване Держкомвинаходу СРСР 10.10.1993 р.

Структура та об'єм роботи. Дисертація викладена на 110 сторінках машинопису. Складається із вступу, огляду літератури, чотирьох глав власних досліджень, заключення, висновків і практичних пропозицій.

Показчик літератури складається із 73 вітчизняних та

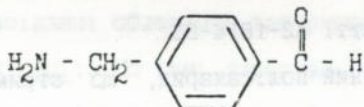
За фізичними властивостями аубаїдан - це світло-бежевий порошок, без запаху та смаку. Дуже погано розчиняється у дистильованій воді і зовсім нерозчинний в органічних розчинниках. Досліджувані краплі готували на 0,1 % істотнічному розчині полісахариду.

Поліглюкін - стерильний 6 % розчин середньомолекулярної фракції частково гідролізованого декстрану в істотнічному розчині. Декстран продукується *Leuconostoc dextranicum* та *L. mesenteroides* і має таку структурну формулу:

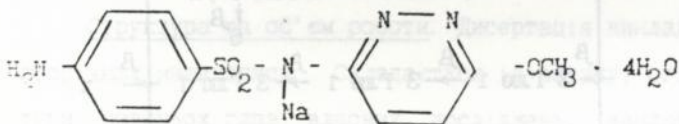


$$x = 39000 - 155000$$

Амбен - пара(амінометил)-бензойна кислота - це білий кристалічний порошок без запаху. Дуже важко і повільно розчиняється у воді. Має таку хімічну формулу:



Сульфапіридазин-натрій - 6-(параамінобензолсульфамідо)-3-метоксипіридазин-натрій:



Препарат має білий або білий з жовтувато-зеленуватим відтінком колір. Порошок добре розчиняється у воді, погано - у спирті. Під дією сонячного проміння поступово жовтіє. Злегка гігроскопічний.

Досліджувані краплі готували масово-об'ємним способом за рецептами, наведеними в табл. 2.1.1. Попередньо стерилізували розчини хлориду натрію з аубаазиданом, амбеном. Потім в асептичних умовах вносили необхідну кількість декаметоксину. Краплі 10 % розчину сульфадіридазин-натрію готували на 7 % розчині полівінілового спирту і стерилізували. Розчини фільтрували і розливали в асептичних умовах у флакони з нейтрального скла, герметично закорковували і завальцьовували алюмінієвими ковпачками. Зберігали краплі в захищеному від світла місці.

Дослідження антимікробних властивостей очних крапель декаметоксину проводили на 22 тестових та клінічних штаммах мікроорганізмів. В експерименті використовували грампозитивні та грамнегативні мікроорганізми, серед яких були спорутоворюючі бактерії та дріжджоподібні гриби роду *Candida*.

Антимікробну активність очних крапель визначали за допомогою методу послідовних серійних розведень досліджуваних препаратів у рідкому поживному середовищі за загальноприйнятою методикою.

Ефективність антисептичних очних крапель вивчали при експериментальному гострому стафілококовому кон'юнктивіті (И. П. Кутская и соавт., 1981). Експерименти проводили на кролях породи шиншила.

Для аналізу фізико-хімічних властивостей досліджуваних розчинів визначали їх зовнішній вигляд, прозорість, рН,

Таблиця 2.1.1.

№№ п/п	Складові прописів та нормативні дані	Кількість, г
1.	Декаметоксин (ТФС 42-1814-88)	0,002
	Натрію хлорид (ФС 42-2572-88)	0,09
	Вода для ін'єкцій (ФС 42-2620-89)	до 10 мл
2.	Декаметоксин (ТФС 42-1814-88)	0,002
	Аубазидан (ТУ оп. 64-8-34-90)	0,01
	Натрію хлорид (ФС 42-2572-88)	0,09
	Вода для ін'єкцій (ФС 42-2620-89)	до 10 мл
3.	Декаметоксин (ТФС 42-1814-88)	0,002
	Псліглюкін (ТФС 42-492-75)	до 10 мл
4.	Декаметоксин (ТФС 42-1814-88)	0,002
	Амбен (ФС 42-1620-81)	0,1
	Натрію хлорид (ФС 42-25-72-88)	0,09
	Вода для ін'єкцій (ФС 42-2620-89)	до 10 мл
5.	Сульфакридаин-натрій	1,0
	Спирт полівініловий (ФС 42-2299-85)	0,7
	Вода для ін'єкцій (ФС 42-2620-89)	до 10 мл

барвність. Реакції ідентифікації та кількісний вміст інгредієнтів, що входять до складу запропонованих крапель проводили за відповідними ФС, ТФС або ТУ.

Статистичну обробку результатів експериментального дослідження антисептичних речовин проводили з визначенням середніх арифметичних величин та квадратичних відхилень від середніх параметрів. Додатково обчислювали похибки середніх величин та критерій достовірності різниць середніх величин

за критерієм Стюдента (ДФ XI вид., с. 200; В. Ю. Урбах, 1975).

2.2. Антимікробні властивості нових антисептичних крапель декаметоксину. Вивчення антимікробної активності чотирьох прописів очних антисептичних крапель з декаметоксином порівняно з 10 % розчином сульфапіридазину натрію на 7 % ПЕС завершилось такими результатами. Досліджувані краплі агубно діяли на грампозитивні та грамнегативні мікроорганізми.

Досліджувані прописи на основі 0,02 % розчину декаметоксину проявляли високу протистафілококову активність, порівняно з краплями сульфапіридазину натрію 10 % на 7 % ПЕС (табл. 2.2.1.). Показники МБК прописів декаметоксину в 600-1600 раз були меншими за бактеріостатичну концентрацію крапель сульфапіридазину натрію. До того ж, слід відзначити відсутність бактерицидної активності крапель сульфапіридазину натрію, що узгоджується з даними літератури.

Стосовно *S. aureus* краплі на основі 1 % розчину амбену та 0,1 % розчину аубазидану проявляли активність в найменших бактеріостатичних концентраціях (0,39 мкг/мл), а краплі на основі 6 % розчину поліглікіну в найменших бактерицидних концентраціях. (1,31 мкг/мл). Щодо дії крапель на *S. epidermidis* найменші МБК та МБЦ виявлені у прописів з поліглікіном (0,003 мкг/мл та 0,012 мкг/мл), що у 6-16 раз нижчі за відповідні показники крапель декаметоксину на фізіологічному розчині натрію хлориду. Відносно *S. saprophyticus* краплі на основі полісахаридів аубазидану та поліглікіну проявляли найвищу антимікробну активність: їх МБК та МБЦ (0,098 мкг/мл і 0,195 мкг/мл) були меншими за

Таблица 2.2.1.

**ПРОТИСТАФІЛОКОКОВА АКТИВНІСТЬ АНТИСЕПТИЧНИХ ОЧНИХ КРАПЕЛЬ
ДЕКАМЕТОКСИНУ, МГ/МЛ**

О Ч Н І К Р А П Л І	S. aureus 209-P		S. epidermidis 130		S. saprophyticus 15303	
	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК
Сульфаліридазину натрію 10 % на 7 % ПВС	520 ₊₁₃₀	0	390 ₊₀	0	156,0 ₊₀	0
Декаметоксину 0,02 % на фізіологічному розчині	0,78 ₊₀	1,56 ₊₀	0,049 ₊₀	0,195 ₊₀	0,195 ₊₀	0,39 ₊₀
Декаметоксину 0,02 % на 1 % розчині амбену	0,39 ₊₀	2,08 _{+0,9}	0,008 ₊₀	0,049 ₊₀	0,195 ₊₀	0,39 ₊₀
Декаметоксину 0,02 % на 0,1 % розчині аубазидану	0,39 ₊₀	1,56 ₊₀	0,049 ₊₀	0,195 ₊₀	0,098 ₊₀	0,195 ₊₀
Декаметоксину 0,02 % на 6 % розчині поліглюкіну	0,65 ₊₀	1.31 _{+0,34}	0,003 ₊₀	0,012 ₊₀	0,098 ₊₀	0,195 ₊₀

відповідні показники крапель декаметоксину, виготовлених на основі ізотонічного розчину натрію хлориду та 1 % розчину амбену.

Досліджувані прописи антисептика декаметоксину 0,02 % проявляли високу активність стосовно аеробних спороутворюючих падилок. В результаті проведених експериментів встановлено, що краплі антисептика на основі 6 % розчину полігліцину діяли в найменших бактеріостатичних та бактеріцидних концентраціях. Так, полігліцин підсилює дію декаметоксину відносно *B. cereus* в 5 раз (МЕСК 0,195 мкг/мл і МБЦК 0,39 мкг/мл), *B. pumilus* в 6 раз (МЕСК 0,13 мкг/мл і МБЦК 0,39 мкг/мл), *B. subtilis* в 10 раз (0,095 мкг/мл і МБЦК 0,195 мкг/мл).

Аналогічні результати були отримані при вивченні антимікробних властивостей крапель декаметоксину, виготовлених на основі 0,1 % розчину аубаїдану. Так, їх МЕСК та МБЦК виявились нижчими за показники бактеріостатичної та бактеріцидної концентрації крапель декаметоксину на фізіологічному розчині натрію хлориду стосовно *B. cereus* (МЕСК 0,26 мкг/мл) та *B. mycoides* (МЕСК 0,195 мкг/мл).

Аналізуючи бактеріостатичну та бактеріцидну концентрації крапель на основі 1 % розчину амбену встановлено, що вони, в основному, дорівнювали показникам МЕСК та МБЦК крапель декаметоксину на фізіологічному розчині хлориду натрію.

Позитивно характеризує досліджувані краплі їх проти-грибкова дія. Так, концентрації препаратів, що дорівнювали 1,56-3,125 мкг/мл проявляли фунгістатичну дію, а 3,125 - 6,25 мкг/мл - фунгіцидну дію стосовно штаму *C. albicans* (Л) і 1,95 мкг/мл та 3,9 мкг/мл відносно *C. albicans* 43. Леворин та ністатин проявляли активність в концентраціях 7,8 мкг/мл і 15,6 мкг/мл відповідно.

Чутливими до нових прописів крапель з декаметоксином виявились представники родини Enterobacteriaceae. На них краплі діяли в МБСК 6,25-41,7 мкг/мл і МБЦК 12,5-66,7 мкг/мл. Ці показники були дещо менші у крапель, виготовлених на основі 5 % розчину поліглюкіну, наприклад, відносно *E. aerogenes* (МБСК 20,8 мкг/мл), *E. coli* (МБСК 3,125 мкг/мл, МБЦК 41,7 мкг/мл), *K. pneumoniae* (МБСК 12,5 мкг/мл) і, особливо, на *P. vulgaris* (МБСК 1,56 мкг/мл і МБЦК 3,125 мкг/мл). Краплі, виготовлені на основі 0,1 % розчину аубаазидану та 1 % розчину амбену на аминували показників бактеріостатичної та бактерицидної концентрацій пропису декаметоксину на фізіологічному розчині натрію хлориду.

Аналізуючи дані щодо антибактеріальної дії крапель декаметоксину 0,02 % відносно представників родини Pseudomonadaceae можна сказати про їх високу активність: МБСК дорівнює 12,5 - 100 мкг/мл, МБЦК - 41,7 - 200 мкг/мл.

Таким чином, результати вивчення антимікробних властивостей очних антисептичних крапель декаметоксину довели високу їх ефективність щодо всіх досліджуваних штамів мікроорганізмів, а також переваги крапель на основі мікробних полісахаридів аубаазидану та поліглюкіну, що адатні підслювати антимікробну дію антисептика.

2.3. Фізико-хімічні властивості антисептичних очних крапель декаметоксину. В серії досліджень вивчено фізико-хімічні властивості очних антисептичних розчинів. Результати вивчення стабільності чотирьох прописів крапель декаметоксину протягом 3 років 4 місяців показали, що кількісний вміст інгредієнтів, прозорість, в'язкість, рН розчинів прак-

тично не змінювались і є оптимальними для створення стабільних лікарських форм.

Так, вміст декаметоксину в краплях, неважливо від пропису залишається в межах від 0,0202 % до 0,0203 %, натрію хлориду - від 0,878 % до 0,905 %, аубаїдану - від 0,098 % до 0,105 %, поліглюкіну - від 5,896 % до 6,010 %. Ці показники не виходять за межі достовірності.

Вивчаючи вплив амбену та мікробних полісахаридів на зміну рН досліджуваних розчинів з декаметоксином виявили, що значення рН не змінювалось і залишалось оптимальним (6,50 - 6,72), що сприяло збереженню декаметоксину, а також відповідало вимогам Державних фармакопей та специфікацій різних країн. За вказаними документами цей показник повинен бути в межах 5,5 - 11,4, так як краплі з такими рН не викликають больових відчуттів не тільки у здорових, але й у хворих.

На основі досліджень в'язкості розчинів полісахаридів аубаїдану та поліглюкіну в присутності декаметоксину та без нього зроблено висновок, що присутність антисептика практично не впливає на цей показник в очних краплях з поліглюкіном та аубаїданом і дорівнює 2,635 для розчинів з поліглюкіном та 3,516 з аубаїданом. Згідно вимог, які пред'являються до очних крапель такі показники є оптимальними для пролонгації їх дії.

З метою ідентифікації декаметоксину в досліджуваних краплях нами вперше запропонована нова, селективна, екстракційно-фотометрична високочутлива реакція, що базується на утворенні комплексної сполуки перманганату декаметоксину, яка екстрагується хлороформом. Це дозволяє визначити 0,02 мг препарату в пробі.

Встановлено, що для кількісного визначення декаметоксину в присутності хлориду натрію, амбену, аубазидану та подігджініну придатна спектрофотометрична методика, яка полягає у вимірюванні оптичної густини забарвленого асоціату препарату з барвником есаїном в присутності ПЕС і хлористоводневої кислоти.

Проведеними дослідженнями встановлено, що наявність супутніх інгредієнтів в краплях призводить до збільшення інтенсивності поглинання (гіперхромний ефект), але практично не впливає на положення максимуму поглинання асоціату декаметоксину з есаїном (540 ± 2 нм). Збільшення інтенсивності поглинання порівняно з краплями декаметоксину виготовлених на ізотонічному розчині натрію хлориду складало для крапель з амбенм 4,8 %, з подігджініном - 7 %, з аубазиданом - 10,3 %.

Зважаючи на це, в робочий стандартний аразок декаметоксину необхідно додавати таку кількість точних розчинів амбену, аубазидану та подігджініну, яка міститься в об'ємі крапель, що береться на аналіз. Метрологічна обробка результатів кількісного визначення антисептика вказує на високу точність використовуваної нами методики (відносна похибка визначення не перевищує $\pm 5,4$ %).

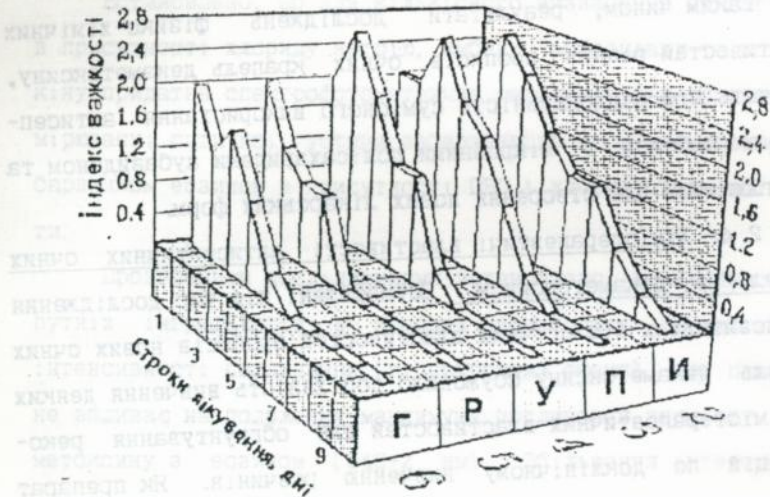
З метою кількісного визначення амбену в краплях з декаметоксином зперше запропонована фотоселектроклориметрична методика, яка має низьку перевагу: простота та доступність використовуваних реактивів, виключення процесу екстрагування ізобутиловим спиртом з наступним відшаруванням органічного розчинника. Проба обробляється кольорореагентом нігїдріном в присутності етанолу з наступною фіксацією забарвлення одержаного розчину.

Таким чином, результати досліджень фізико-хімічних властивостей різних прописів очних крапель декаметоксину, свідчать про раціональність сумісного використання антисептика з амбеном і мікробними полісахаридами аубаайданом та полігліккіном для створення нових лікарських форм.

2.4. Хіміотерапевтичні властивості антисептичних очних крапель з декаметоксином. Встановлені під час дослідження ряд позитивних біологічних властивостей прописів нових очних крапель декаметоксину обумовило доцільність вивчення деяких їх хіміотерапевтичних властивостей для обґрунтування рекомендацій по доклінічному вивченню розчинів. Як препарат порівняння застосовували краплі сульфapиридазину натрію 10 % на 7 % ПЕС. Першій контрольній групі тварин інстилювали ізотонічний розчин хлориду натрію.

В дослідях по вивченню хіміотерапевтичних властивостей 0,02 % очних крапель декаметоксину на ізотонічному розчині натрію хлориду, амбені, аубаайдані та полігліккіні встановлено наступне. Через 24 год. після зараження у всіх тварин розвивався гострий стафілококовий кон'юнктивіт. Він характеризувався значним виділенням гною з очей кролів, гіперемією кон'юнктиви, набряком і оцінювався за трибальною системою.

У тварин під час лікування спостерігалась позитивна динаміка захворювання: з другого по дев'ятий день лікування сульфapиридазином натрію, з другого по сьомий день лікування 0,02 % декаметоксином на ізотонічному розчині натрію хлориду, з другого по шостий день лікування 0,02 % декаметоксином на 1 % розчині амбену, з другого по третій день лікування 0,02 % розчином декаметоксину на 0,1 % розчині аубаайдану і



Мал.2.4.1. Середній індекс важкості перебігу гострого кон'юнктивіту в процесі лікування антисептичними очними краплями.

з другого по п'ятий день лікування розчином декаметоксину 0,02 % на поліглікніні (мал. 2. 4. 1.).

При використанні крапель декаметоксину чотирьох прописів значно швидше (на два-три дні) знижувалась кількість гною, зменшувалась гіперемія та набряк, на відмічалось подражничої дії порівняно із застосуванням крапель сульфапіридадину натрію. Використання останніх призводило до ускладнення перебігу захворювання, що проявлялось в інтенсивному виділенні гною, почервогінні та гіперемії кон'юнктиви, протягом перших чотирьох днів лікування, і як наслідок, реєструвалось підвищення ступеня важкості від 2,0 до 2,7. Окрім того, ще деякий час після одужання тварин спостерігали незначне почервогіння слизової оболонки ока.

Деякі інші результати були отримані при застосуванні 0,02 % розчину декаметоксину на 0,9 % розчині хлориду натрію. Після першого дня лікування кількість мікроорганізмів різко зменшилась (на 59,8 %). Далі кількість колонієутворюючих одиниць (КУО) продовжувала зменшуватись і вже на восьмий день дорівнювала нулю. Отримані результати корелюють з визначенням індексу важкості перебігу інфекційного процесу. На шостий-сьомий день від початку лікування симптомів гострого кон'юнктивіту майже не відзначалось (індекс важкості дорівнював 1 - 0,3). Потрібно відмітити, що при застосуванні розчину декаметоксину 0,02 % перебіг інфекційного захворювання був більш легким, ніж при використанні 10 % розчину сульфадіазины натрію. Так, виділялось менше гною, відзначалось менше слизовиділення та набряк кон'юнктиви.

Аналогічні результати були отримані при інстиляції очних крапель декаметоксину на ізотонічному розчині амбену 1 %. Кількість КУО після першого ж дня лікування зменшилась на 77,3 % і на четвертий день дорівнювала нулю. Тобто, використання амбену як складової частини очних крапель декаметоксину прискорює процес одужання на 3-4 дні, що можна пояснити відомими імуномодулюючими властивостями цього препарату.

Щодо хіміотерапевтичної дії очних крапель декаметоксину, виготовлених на 6 % розчині поділглікіну, потрібно відзначити, що процес одужання у тварин відбувався значно швидше, ніж у попередній групі. Кількість КУО при посіві досліджуваного матеріалу різко зменшувалась в перший день лікування: висівалось до 48 % бактерій порівняно з контрольною групою. А на наступний день було зареєстровано лише 7,3 %

мікроорганізмів. Потрібно зазначити, що індекс важкості перебігу інфекційного процесу не перевищував 1,7. Перебіг інфекційного процесу відзначався зменшенням слизовиділення та гною, а гіперемія та набряк кон'юнктиви практично зникали на наступний день після інстиляції очних крапель.

Найкращі результати були отримані при застосуванні крапель декаметоксину на 0,1 % розчині зубаїдану. Термін лікування при їх використанні в порівнянні з 10 % розчином сульфапіридагинуу натрію на 7 % ПВС скоротився на шість днів, а порівняно із ізотонічним розчином декаметоксину 0,02 % - на чотири дні. Причому, індекс важкості не перевищував 1,3. Симптоми захворювання почали зникати на наступний день після початку лікування. Кількість КУО, після другого ж дня інстиляції очних крапель зменшилась на 67,4 %, а на третій день дорівнювала 8,7 % початкової кількості бактерій.

Таким чином, вивчення хіміотерапевтичної ефективності 0,02 % розчину декаметоксину при гострому стафілококовому кон'юнктивіті показало, що ця лікарська форма ефективна особливо, коли до її складу входять мікробні полісахариди, і може використовуватись для лікування бактеріальних захворювань ока.

Аналізуючи результати експериментальних досліджень антимікробних, хіміотерапевтичних і фізико-хімічних властивостей прописів нових антисептичних крапель декаметоксину, можна зробити висновок про їх виражені антибактеріальні та протигрибкові властивості.

Найбільш активними є краплі на основі мікробних полісахаридів - 0,1 % зубаїдану та 6 % полігліцерину. Вони не змінюють активність декаметоксину, рН крапель, надаючи роз-

чинам певної стабільності, в'язкості. Повна нешкідливість, висока хіміотерапевтична активність порівняно з 10 % розчином сульфапіридазину натрію дозволяє рекомендувати прописи для широкого використання в практиці лікування очних хвороб крапель декаметоксину 0,02 %.

ВИСНОВКИ ТА ПРАКТИЧНІ ПРОПОЗИЦІЇ

1. ВИСНОВКИ

1.1. Дослідження антимікробних і хіміотерапевтичних властивостей очних крапель декаметоксину та нових прописів очних анисептичних крапель на основі аубазидану, полігджіну та препарату амбену дозволило встановити у них високу протимікробну та хіміотерапевтичну активність. Нові прописи очних крапель ефективно діють на стафілококи (0,012 - 2,08 мкг/мл), вегетативні форми спороутворюючих паличок (0,098 - 2,6 мкг/мл), *S. albicans* (3,125 - 12,5 мкг/мл), *E. aerogenes* (41,7 - 83,3 мкг/мл), *E. coli* (4,17 - 6,25 мкг/мл), *K. pneumoniae* (25,0 - 29,2 мкг/мл) та ін.

1.2. Очні краплі сульфапіридазину натрію 10 % мають значно нижчу протимікробну дію. Так, стосовно стафілококів їх ефективність в 668 - 1592 рази менша порівняно з краплями декаметоксину 0,02 %.

1.3. Антимікробні властивості анисептичних очних крапель різних прописів декаметоксину зберігаються протягом 3 років і 4 місяців, що позитивно характеризує їх як лікарські препарати.

1.4. Антимікробні властивості очних крапель декаметоксину 0,02 % в присутності 0,1 % аубазидану, полігджіну та

амбену аберігається тривалий час, що дозволяє проводити промисловий випуск препарату для лікувальних закладів в необхідній кількості.

1.5. Запропоновані нові методи визначення декаметоксину, амбену та ідентифікації цих препаратів в різноманітних лікарських прописах, які характеризуються експресністю, високою чутливістю та селективністю.

2. ПРАКТИЧНІ ПРОПОЗИЦІЇ

2.1. Наказом МОЗ України N 40 від 12.03.93. і Наказом МОЗ Російської Федерації N 59 від 01.04.93 р. дозволено застосування у медичній практиці і промисловий випуск очних крапель декаметоксину 0,02 %.

2.2. Розроблено проект ТФС на очні краплі Полідек. Складено Лабораторний регламент на виробництво очних крапель Полідек.

2.3. Згідно інструкції по використанню розчину декаметоксину 0,02 % (очні краплі), затвердженої 24.12.92 р., дану лікарську форму рекомендується застосовувати для передопераційної профілактики, лікування гострих гнійно-запальних процесів ока (кон'юнктивіти, інфекційні гнійні ускладнення після операцій на органі зору та його придатках).

2.4. Вперше запропоновані нові реакції ідентифікації та кількісного визначення декаметоксину та амбену в складних очних прописах та ряду інших лікарських формах, які рекомендується використовувати для проведення аналізу як у заводських умовах, так і в аптеках.

ОПУБЛІКОВАНІ РОБОТИ ПО ТЕМІ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Применение декаметоксина в целях стерилизации//Республ. конф. по новым лек. средствам: Теа. докл. - Харьков, 1992. - С. 64. (Співавт.: В. П. Ковальчук).

2. Свойства микробных полисахаридов и антисептика декаметоксина//Межд. конф. "Актуальные вопросы микробиологии, эпидемиологии и иммунологии инфекционных болезней": Теа. докл. - Харьков, 1993. - С. 271. (Співавт.: Г. К. Палій).

3. Антимикробная активность глазных капель декаметоксина//Межд. конф. "Актуальные вопросы микробиологии, эпидемиологии и иммунологии инфекционных болезней": Теа. докл. - Харьков, 1993. - С. 304.

4. Изучение свойств антисептика декаметоксина и амбена//Мікробіологічний журн. - 1994. - 56, N 2. - С. 107.

5. На допомогу практичним працівникам "Відповідаємо на запитання практичних працівників">//Фармацевт. журн. - 1994. - N 2. - С. 107-111. (Співавт.: Т. О. Когет, В. П. Ковальчук, П. С. Колтун, і. Г. Палій).

6. Властивості нових антисептичних очних лікарських форм//Матеріали а наукової роботи співробітників Вінницького державного медичного університету ім. М. і. Пирогова. - Вінниця, 1994. - С. 307-308.

ВИНАХОДИ, РАЦІОНАЛІЗАТОРСЬКІ ПРОПОЗИЦІЇ

1. Способ количественного определения амбена// А. с. на винахід N 1807388 від 26 листопада 1990 р.: Бюл. Открытия. Изобретения. - 1993. - N 13. (Співавт. В. Г. Палій, Т. А. Когет).

2. Способ количественного определения амбена.

Посвідчення на раціоналізаторську пропозицію N 114 від 30.11.90 р., видане Вінницьким медичним інститутом ім. М. і. Пирогова. (Співавт.: В. Г. Палій, Т. О. Ковет).

A N N O T A T I O N

SIDORUK A. V. Comparative microbiological study of the ophthalmic antiseptic drops of decamethoxini.

Thesis for a Candidate of Biological Sciences degree on speciality 03.00.07-Microbiology. Kiev L. V. Gromashevsky Research Institute of Epidemiology and Infections diseases. Kiev, 1995. 6 scientific papers and 1 author's certificate are defended. They contain the theoretical grounds and experimental confirmation of the possibility using the combination of microbial polysaccharides (aubsidanum, polyglucinum) and ambenum with antiseptic decametoxini in new ophthalmic drops and working out of new drugs on its foundation. It is found that the new drops of decametoxini 0,02 per cent had a high antimicrobial action and definite physico-chemical properties. It was shown that they were effective in the treatment of experimental acute purulent inflammatory conjunctival infection.

А Н Н О Т А Ц И Я

СИДОРУК А. В. Сравнительное микробиологическое изучение анти-септических глазных капель декаметоксина.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.00.07-микробиология. Киевский НИИ эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л. В. Грошавского. Киев. 1995. Защищается 5 научных работ и одно авторское свидетельство, которые содержат теоретическое обоснование и практические доказательства возможности сочетанного применения микробных полисахаридов аубазидана, полиглуккина, препарата амбена и антисептика декаметоксина с целью создания новых высокоэффективных глазных капель. Установлено, что новые прописи глазных антисептических капель декаметоксина эффективно действуют на стафилококки, вегетативные формы спорособразующих аэробных палочек, грибы рода *Candida* и др. Антисептические глазные капли декаметоксина оригинальных прописей остаются стабильными на протяжении длительного срока хранения (3 г. 4 мес.). Усовершенствованы методики идентификации и количественного определения декаметоксина и амбена в сложных лекарственных формах. Глазные капли декаметоксина (0,02 %) являются высокоэффективными средствами лечения острого конъюнктивита. Приказами МЗ Украины, МЗ Российской Федерации разрешен промышленный выпуск и применение в медицинской практике глазных капель декаметоксина 0,02 %. Разработана НТД на новые капли "Полидек".

Ключові слова: антисептика, очні краплі, декаметоксин, аубазидан, поліглюкін, амбен, сульфапіридазин натрію.

4562.90

AB 31.921

AB 31.921