

УДК 577.15 + 615.454.1 + 615.281

Л.О. Пескова, Д.О. Гончарова, М.В. Молочко, Т.С. Тодосійчук
Національний технічний університет України "КПІ", Київ, Україна

РОЗРОБКА КОМПОЗИЦІЙ ГОТОВИХ ФОРМ АНТИСЕПТИКІВ НА ОСНОВІ ЦИТОРЕЦИФЕНУ

Background. The practical use of bioactive substances becomes complicated by their instability, complication of pre-treatment and causing. The use of auxiliary matters is given by possibility to create the comfortable for application prepared form of preparation and correct activity of substance.

Objective. The wide spectrum of antimicrobial action of enzyme preparation of Cytorecifen provides grounds to examine him as perspective basis for the soft prepared forms of preparation. Therefore, the purpose of work is to develop composition of the soft prepared form of preparation-antiseptic for medicine and veterinary on the basis of Cytorecifen.

Methods. The lytic activity of enzyme complex and it the prepared forms determined a turbidimetric method by the capacity of degradation of suspension of microbe test-culture.

Results. It was determined the influence of basic shape-generating auxiliary materials (proksanol-268, PEO-400, PEG-600, PEG-1000, and glycerin), preservatives and anesthetic (miramistin, ofloksacyn, dimeksid, lidocaine) on lytic activity of bacteriolytic enzyme preparation of Cytorecifen. It was proved an absence of substantial negative influence of the chosen auxiliary materials on activity of enzyme, and consequently possibility of their use in composition the prepared forms of preparation.

Conclusions. The composition of antiseptic ointment is offered for veterinary and medical application on the basis of polyoxyethylen, proksanola 268, glycerin, lidocaine and ofloksacyn, containing 40 mg/ml of enzyme preparation of Cytorecifen.

Keywords: antiseptics; prepared forms; Cytorecifen; auxiliary matters.

Вступ

Бактеріолітичні та протеолітичні ферменти мають широке застосування в різних галузях, і в першу чергу в медицині та ветеринарії [1–3]. З урахуванням таких особливостей нативних ферментів, як нестабільність у водних розчинах, короткотривалість дії та залежність від зовнішніх умов (рН, температури), вони застосовуються не як індивідуальні речовини, а як основа готових форм препаратів.

Серед сучасних розробок готових форм антисептиків зовнішнього призначення переважають м'які форми – мазі, гелі, лініменти [4–6]. Одною з тенденцій є використання в складі таких форм широкого спектра допоміжних речовин, що мають формоутворюючу функцію, стабілізуючу та пролонгуючу дію тощо. Використання допоміжних речовин дає можливість не тільки створити зручну для застосування готову форму препарату, але й скорегувати (іноді й підсилити) активність біологічно активної субстанції. Тому розробка вказаних засобів передбачає насамперед підбір допоміжних речовин, які відповідають за формоутворюючими та іншими провідними характеристиками призначенню препарату, і визначення їх впливу на діючу субстанцію.

Більшість мазей, що містять у своєму складі ферменти, створені на гідрофобній ос-

нові, а як формоутворюючі компоненти використовують ліпофільні речовини. Так, основу мазі "Іруксол" (Германія) формує рідкий та білий м'який парафін (вазелін), а мазі "Протогентин" (Росія) – парафін, церезит і вазелінове масло. До ліпофільної основи мазі "Аспераза" (Росія) входять гліцерин і вазелін, а гель "Ферменкол" містить гліцерин як формоутворюючу речовину. Також відомі препарати на поліетиленоксидній основі, такі як мазі "Коллагентин", "Арголол", "Колагель", "Лінгезін", "Піола", "Офлотрімол-П" та їх аналоги [5–7].

На основі антимікробного ферментного препарату Циторецифен була створена іммобілізована форма – присипка – та показані механізми взаємодії з низкою допоміжних речовин, що визначило перспективи розробки більш зручної м'якої готової форми [8, 9].

Постановка задачі

Широкий спектр антимікробної дії ферментного препарату Циторецифен дає підстави розглядати його як перспективну основу м'яких готових форм препарату. Тому метою роботи було розробити композицію м'якої готової форми препарату-антисептика для медицини та ветеринарії на основі Циторецифену.

Матеріали і методи досліджень

У роботі використовували експериментальний зразок бактеріолітичного ферментного препарату Циторецифен, що пропонується до застосування як основа антисептичних медичних і ветеринарних засобів для зовнішнього застосування. Для визначення літичної активності (ЛА) ферментного комплексу та його готових форм як тест-культуру використовували суспензію добової культури *Staphylococcus aureus* 209, вирощеної на м'ясо-пептонному агарі (МПА).

Як допоміжні речовини для розробки готових форм антисептиків на основі Циторецифену використовували: офлоксацин (ЗАТ “Лекхим-Харьков”, Україна), мазь Мірамістин (ПрАТ “Фармацевтична фірма “Дарниця”, Україна), мазь тетрациклінову (ТОВ “Арпімед”, Вірменія), вазелін (білий м'який парафін, ПАТ “Фітофарм”, Україна), поліетиленгліколь 1000 (ТУ 2483-007-71150986-2006), поліетиленгліколь 600 (ТУ 2483-007-71150986-2006), поліетиленоксид 400 (ТУ 2483-007-71150986-2006), гліцерин (корпорація “Артеріум”, Україна), димексид (корпорація “Артеріум”, Україна), лідокаїн (ТОВ “Фармацевтична компанія “Здоров'я”, Україна), гентаміцин сульфат (ПрАТ “Фармацевтична фірма “Дарниця”, Україна).

Приготування композицій м'якої форми на основі Циторецифену для медичного та ветеринарного застосування проводили таким способом. Мазеву основу отримували, змішуючи формуютьорюючі компоненти (проксанол-268, ПЕО-400, ПЕГ-600, ПЕГ-1000 і гліцерин), після чого суміш нагрівали при перемішуванні до 65 °С до утворення однорідної маси. В охолоджену до 35–40 °С мазеву основу додавали при перемішуванні водні розчини офлоксацину/димексиду/гентаміцин сульфату чи лідокаїну. В отриману композицію при перемішуванні додавали Циторецифен до утворення однорідної маси, яку охолоджували до 25 °С.

Літичну активність Циторецифену та розроблених готових форм препарату визначали турбідиметричним методом за здатністю до лізису суспензії тест-культури та виражали в одиницях на мілілітр або у відсотках [9].

Результати та їх обговорення

Протимікробна (літична) активність ферментного препарату Циторецифен обумовила перспективні напрями його застосування як

основи антисептика поверхневої дії, що може бути використаний у ветеринарній та медичній практиці.

На підставі аналізу сучасних розробок готових протимікробних засобів у вигляді мазі було вибрано низку допоміжних речовин з хімічними особливостями та функціональним призначенням, що потенційно відповідають поставленій меті роботи [1–7]: формуютьорюючі речовини (гліцерин, білий м'який парафін, поліетиленоксид 400 (ПЕО-400), поліетиленгліколь 600 і 1000 (ПЕГ-600 та ПЕГ-1000 відповідно), консерванти (мірамістин і офлоксацин), знеболювальні (димексид та лідокаїн).

Діапазони досліджуваних концентрацій допоміжних речовин встановлювали, виходячи з використовуваних в аналогічних розробках, а оптимальні їх значення визначали за здатністю мінімально знижувати літичну активність Циторецифену та можливістю створити задану консистенцію м'якої готової форми.

Літичну активність нативного препарату Циторецифен (контроль) і досліджуваних його комбінацій з допоміжними речовинами визначали щодо тест-культури *Staphylococcus aureus* 209. Такий вибір був обумовлений насамперед здатністю цього виду викликати широкий діапазон захворювань – від легких шкірних до враження кісток. У той же час рід *Staphylococcus* містить значно більшу кількість збудників: *Staphylococcus epidermidis* може викликати сепсис, ендокардит, кон'юнктивіт; *Staphylococcus saprophyticus* – гострий цистит і уретрит; *Staphylococcus haemolyticus* – уретрит та інші захворювання. Тому ефективність препарату-антисептика відносно *Staphylococcus aureus* може розглядатися як модельна реакція й на інші збудники цього роду, що мають подібну структуру клітинної стінки та біохімічні особливості.

У проведеній серії експериментів встановлювали вплив вибраних допоміжних речовин на активність ферментного препарату Циторецифен (рис. 1, 2).

Так, гліцерин та вазелін як формуютьорюючі речовини в максимальній концентрації (40 %) знижують активність ферментного препарату на 10 і 20 % відповідно (див. рис. 1). Однак порівняння отриманих експериментальних результатів та рекомендованих у літературі концентрацій вазеліну і гліцерину дає змогу говорити, що їх оптимальний вміст у складі мазі лежить в інтервалі 10–20 %. А за таких їх концентрацій літична активність Циторецифену знижується в прийнятних межах 10–15 %, що

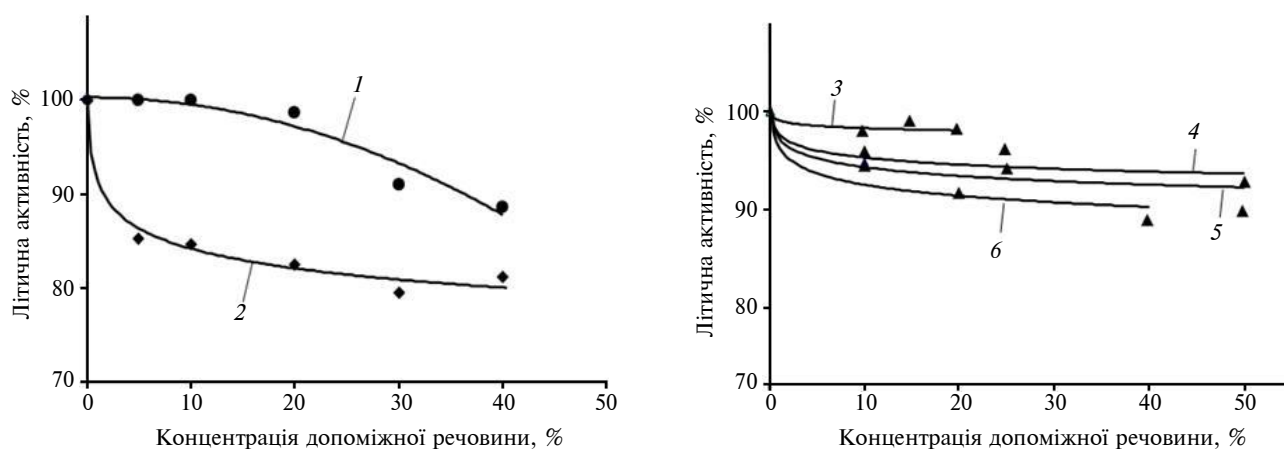


Рис. 1. Вплив допоміжних речовин на літичну активність ферментного препарату: 1 – гліцерин, 2 – вазелін, 3 – ПЕО-400, 4 – ПЕГ-600, 5 – ПЕГ-1000, 6 – проксанол 268

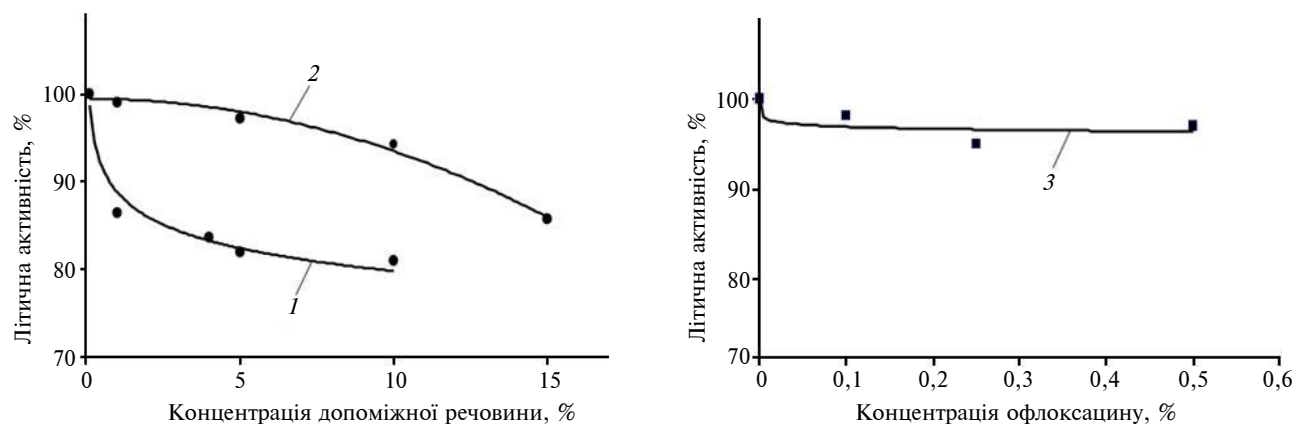


Рис. 2. Вплив допоміжних й антимікробних речовин на літичну активність ферментного препарату: 1 – лідокаїн, 2 – димексид, 3 – офлоксацин

дає змогу розглядати ці речовини як формуючі компоненти композиції антисептичного препарату.

Як формуючі компоненти м'якої готової форми препарату було досліджено також ПЕО-400, ПЕГ-600 та ПЕГ-1000. У літературі показано, що ці речовини є одними з найбільш перспективних компонентів м'яких лікарських засобів та зазвичай використовуються і як носії ферментів при їх іммобілізації, і як формуючі компоненти. Відомо, що ПЕО-400 та ПЕГ-600 містяться у мазях або гелях у доволі широкому діапазоні – від 5 до 70 %, в той час як для ПЕО-1000 інтервал концентрацій становить 5–25 % [7, 8].

Встановлено, що у рекомендованих концентраціях ПЕО-400 та ПЕГ-1000 знижують літичну активність ферментного препарату в межах 10 %. Так, якщо ПЕГ-1000 за максимально використаної концентрації 20 % практично не

знижує активність Циторецифену (всього на 2 %), то за максимально використаних концентрацій ПЕО-400, а також ПЕГ-600 та проксанолу-286 його активність знижується на 10 % (див. рис. 1).

Отримані результати щодо впливу ПЕО-400, ПЕГ-600 та ПЕГ-1000 свідчать про можливість їх використання у майбутньому препараті як формуючих компонентів. Очевидно, що ці компоненти мають низку переваг порівняно з іншими формуючими речовинами: вони є водорозчинними, не знижують істотно літичну активність ферменту, є активними допоміжними речовинами. Остання властивість пояснюється тим, що ПЕО та ПЕГ різної молекулярної маси мають пролонгуючу здатність (до 24 год) і виражену дегідратуючу дію на тканини, можуть проникати всередину тканин, а також утворювати з антибіотиками й антисептиками комплекси та транспортувати їх углиб

тканин, де локалізуються збудники. Така властивість особливо важлива, оскільки ПЕО та ПЕГ можуть виступати також у ролі носіїв для іммобілізації ферментів, і, вірогідно, взаємодія ферменту на ПЕГ та ПЕО здійснюється за рахунок утворення водневих зв'язків.

Окрім формоутворюючих компонентів, для створення майбутнього препарату досліджували вплив інших допоміжних речовин, таких як анестетики та консерванти.

Необхідність місцевої анестезії в 1 фазі ранового процесу зумовлена тим, що гнійно-некротичні процеси супроводжуються сильним болем. Також відомо, що мазеві основи, які мають виражену дегідратуючу активність, при ураженнях шкіри викликають біль, а при аплікаціях протеолітичних ферментів на рани може з'являтися відчуття подразнення. Тому до складу мазей вводять місцеві анестетики, такі як тримекаїн або лідокаїн. Вибір тримекаїну і лідокаїну з-поміж низки інших анестетиків зумовлений силою і тривалістю місцево-анестезуючого ефекту, що перевершує, наприклад, новокаїн в 3 рази. Обидві речовини також мають антиаритмічні властивості і зберігають свою активність (на відміну від новокаїну) в кислому середовищі, яким характеризуються гнійні рани.

За даними літератури [1, 2] встановлено, що рекомендована концентрація анестетику в складі лікарських форм становить 1–5%. Обраний як анестетик лідокаїн досліджували щодо його впливу на фермент у рекомендованих концентраціях (рис. 2). Встановлено, що за його максимальної концентрації (5%) активність ферментного комплексу знижується на 18%, а за прийнятної у розробці 1% – до 10%.

Схожу тенденцію щодо впливу на активність ферменту проявляє димексид – допоміжна речовина, що сприяє проникненню діючої речовини в інфіковані тканини. При концентрації димексиду 15% спостерігається втрата активності препарату на 15%.

Як додаткові антимікробні діючі речовини іншої природи і можливі консерванти для майбутнього препарату вивчалися офлоксацин та мірамистин. Встановлено, що межі використання цих речовин дуже вузькі і становлять 0,05–0,5%. Встановлено, що за концентрації мірамистину 0,5% активність Циторецифену пригнічується майже вдвічі. В той же час для офлоксацину спостерігали іншу картину: навіть у максимально використаній концентрації він прак-

тично не знижує літичну активність ферментного препарату – в межах 3% (див. рис. 2).

Таке збереження активності досліджуваного ферменту свідчить про можливість використання офлоксацину при створенні готової форми лікарського засобу. Наявність офлоксацину як допоміжного компонента в складі препарату надає йому низку переваг, оскільки цей компонент є протимікробним засобом широкого спектра дії, що має бактерицидний ефект, а також є активним відносно мікроорганізмів, які продукують бета-лактамази, і швидкорослих атипичних мікобактерій. Таким чином, офлоксацин і ферментний комплекс можуть проявляти антимікробну дію в комплексі, не пригнічуючи один одного, а кінцевий препарат може бути використаний для боротьби з антибіотикорезистентними штамми мікроорганізмів.

Встановлені діапазони концентрацій допоміжних речовин та їх вплив на літичну активність Циторецифену дали можливість запропонувати декілька варіантів м'якої готової форми препарату-антисептика, що характеризується багатофункціональністю та комплексною дією на рановий процес.

Запропоновано такі композиції мазі:

- композиція № 1, мас. %: ПЕО-400 – 10, ПЕГ-600 – 40, ПЕГ-1000 – 15, проксанол 268 – 20, гліцерин – 10, лідокаїн – 5, офлоксацин – 0,5, ферментний препарат – 40 мг/мл, вода – решта;

- композиція № 2, мас. %: ПЕО-400 – 10, ПЕГ-600 – 40, ПЕГ-1000 – 15, проксанол 268 – 20, вазелін – 10, лідокаїн – 5, офлоксацин – 0,5, ферментний препарат – 40 мг/мл, вода – решта;

- композиція № 3, мас. %: ПЕО-400 – 10, ПЕГ-600 – 40, ПЕГ-1000 – 10, проксанол 268 – 20, гліцерин – 10, лідокаїн – 5, офлоксацин – 0,5, димексид – 5, ферментний препарат – 40 мг/мл, вода – решта;

- композиція № 4, мас. %: ПЕО-400 – 10, ПЕГ-600 – 40, ПЕГ-1000 – 10, проксанол 268 – 20, гліцерин – 10, димексид – 5, лідокаїн – 5, гентаміцин сульфат – 0,1, ферментний препарат – 40 мг/мл, вода – решта.

Запропоновані композиції мазі були приготовані описаним вище способом та досліджені щодо рівня літичної активності порівняно з розчином ферментного препарату такої ж концентрації (40 мг/мл), що була прийнята за 100% (рис. 3).

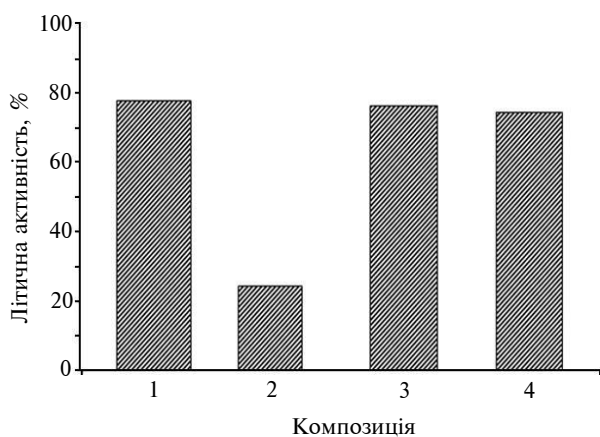


Рис. 3. Літична активність розроблених композицій готових форм антисептиків на основі Циторецифену

Аналіз отриманих результатів показує, що лише у складі композиції № 2 втрати активності ферменту досягають 80 %, що, очевидно, пов'язано із наявністю в її складі вазеліну. Інші композиції дають можливість зберегти 75–90 % активності ферментного препарату і можуть бути запропоновані для ветеринарного та медичного застосування як антимікробний засіб у формі мазі.

Перевірка стабільності отриманих композицій при зберіганні впродовж 3 місяців при 4 °С показала, що для варіантів № 1 та № 4

втрат активності ферменту не відбувається, у варіанті № 3 її зниження є неістотним і коливається в межах 7 %. Тому можна говорити про переваги варіантів № 1 та № 4 як композицій м'яких готових форм антисептиків на основі препарату Циторецифен.

Висновки

Визначено вплив основних допоміжних речовин (наповнювачів, стабілізаторів та консервантів) у складі антисептиків на літичну активність дослідного бактеріолітичного ферментного препарату Циторецифен. Розроблено композиції м'якої готової форми з високою (90–100 %) залишковою активністю ферментного комплексу та стабільністю при зберіганні.

Запропоновано композицію антисептичної мазі для ветеринарного та медичного застосування на основі поліоксетиленів (400, 600, 1000), проксанолу 268, гліцерину, лідокаїну та офлоксацину, що містить 40 мг/мл ферментного препарату.

Отримані дані можуть бути використані у перспективі для розробки інших готових форм препарату-антисептика (рідкої, гелеподібної), а також в аналогічних розробках на основі інших діючих антимікробних субстанцій.

Список літератури

1. Блатун Л.А. Местное медикаментозное лечение ран // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2011. – № 4. – С. 51–60.
2. Абаев Ю.К. Лекарственные средства в лечении ран // Медицинские знания. – 2010. – № 6. – С. 2–5.
3. Субстанция для дерматологических лекарственных средств на основе коллагеназы микробного происхождения "Ультразин": Пат. 2340371 РФ МПК А61Р17/00, С12N9/58, С12N1/20, С12R1/56 / Н.С. Демина; заявитель и патентообладатель Открытое акционерное общество "Московский комитет по науке и технологиям". – № 007122707/13; Заявлено 19.06.2007; Опубл. 10.12. 2008.
4. Лечебное действие мази Морикрол / Г.Н. Руденская, Л.В. Лютова, М.А. Карабасова, Г.В. Андреев // Вестник Москов. ун-та. Сер. 2. Химия. – 2000. – 41, № 6. – С. 415–417.
5. Мазь для лечения инфицированных ран "АРГОЛОН": Пат. 2397752 РФ МПК А61К9/06 / Г.Н. Крейцберг, И.В. Голиков, И.В. Завойский; заявитель и патентообладатель ООО Научно-производственное объединение "Ликом". – № 2008130363/15; Заявлено 24.07.2008; Опубл. 27.01.2010.
6. Фармацевтическая композиция для местного применения, обладающая антибактериальными и некролитическими свойствами: Пат. 2367456 РФ МПК А61К35/74 / А.Г. Бенишвили, Л.А. Блатун, В.И. Коган и др.; заявитель и патентообладатель закрытое акционерное общество "Биологические исследования и системы" (RU). – № 2007118979/15; Заявлено 23.05.2007; Опубл. 20.09.2009.
7. Даценко Б.М. Исследования полиетиленоксидов для их клинического применения в хронологическом изложении // Харківська хірургічна школа. – 2009. – № 2.1 (33). – С. 21–24.
8. Григор'єва М.А. Біотехнологія іммобілізованого гідролітичного ферментного препарату Циторецифен-М: Автореф. дис. ... канд. техн. наук. – К., 2009. – 22 с.
9. Фізико-хімічні аспекти взаємодії ензимного комплексу Циторецифен з носіями різної природи / Т.С. Тодосійчук, Г.Я. Менжерес, В.Л. Чумак, М.А. Григор'єва // Наукові вісті НТУУ "КПІ". – 2009. – № 2. – С. 108–113.

References

1. L.A. Blatun, "Local medicamentous treatment of wounds", *Khirurgiia (Mosk)*, no. 4, pp. 51–60, 2011 (in Russian).
2. Y.K. Abaev, "Drugs in the treatment of wounds", *Medecinskie Znaniya*, no. 6, pp. 2–5, 2010 (in Russian).
3. N.S. Demina, "Substance for dermatological pharmaceuticals based on collagenase microbial origin "Ultralizine"", RF Patent 2 340 371, Dec. 10, 2008.
4. G.N. Rudenskaja *et al.*, "The therapeutic effect of the ointment Moricrol", *Vestnik Moscow. univ-ta., Ser. 2. Himija*, vol. 41, no. 6, pp. 415 – 417, 2000 (in Russian).
5. G.N. Kreysberg *et al.*, "Ointment for the treatment of infected wounds "ARGOLON", RF Patent 2 397 752, Jan. 27, 2010.
6. A.G. Beniashvili *et al.*, "Pharmaceutical composition for topical use having anti-bacterial and nekroliticescoe properties", RF Patent 2 367 456, Sep. 20, 2009.
7. B.M. Datsenko, "Studies of polyethylene oxides for their clinical application in a chronological presentation", *Harkivska Hirurgichna shkola*, no. 2.1 (33), pp. 21–24, 2009 (in Russian).
8. M.A. Grygoreva, "Biotechnology immobilized hydrolytic enzyme preparation of Cytoretsifen -M", Ph.D dissertation, NUFT, Kyiv, Ukraine, 2009 (in Ukrainian).
9. T.S. Todosiychuk *et al.*, "Physico-chemical aspects of interaction of the enzyme complex Cytoretsifen with carriers of different nature", *Naukovi Visti NTUU KPI*, no. 2, pp. 108–113, 2009 (in Ukrainian).

Л.О. Пескова, Д.О. Гончарова, М.В. Молочко, Т.С. Тодосійчук

РОЗРОБКА КОМПОЗИЦІЙ ГОТОВИХ ФОРМ АНТИСЕПТИКІВ НА ОСНОВІ ЦИТОРЕЦИФЕНУ

Проблематика. Практичне використання біологічно активних субстанцій ускладнюється їх нестабільністю, складністю попередньої підготовки та нанесення. Використання допоміжних речовин дає можливість створити зручну для застосування готову форму препарату та скорегувати активність субстанції.

Мета дослідження. Широкий спектр антимікробної дії ферментного препарату Циторецифен дає підстави розглядати його як перспективну основу м'яких готових форм препарату. Тому мета роботи полягає в розробленні композиції м'якої готової форми препарату-антисептика для медицини та ветеринарії на основі Циторецифену.

Методика реалізації. Літичну активність ферментного комплексу та його готових форм визначали турбідиметричним методом за здатністю до деградації суспензії мікробної тест-культури.

Результати дослідження. Визначено вплив основних формоутворюючих допоміжних речовин (проксанолу 268, ПЕО-400, ПЕГ-600, ПЕГ-1000 і гліцерину) консервантів і анестетиків (мірамистину, офлоксацину, димексиду, лідокаїну) на літичну активність бактеріолітичного ферментного препарату Циторецифен. Встановлено відсутність істотного негативного впливу вибраних допоміжних речовин на активність ферменту, а отже, можливість їх використання у складі готових форм препарату.

Висновки. Запропоновано композицію антисептичної мазі для ветеринарного та медичного застосування на основі поліоксиетиленів, проксанолу 268, гліцерину, лідокаїну та офлоксацину, що містить 40 мг/мл ферментного препарату Циторецифен.

Ключові слова: антисептики; готові форми; Циторецифен; допоміжні речовини.

Л.А. Пескова, Д.О. Гончарова, М.В. Молочко, Т.С. Тодосійчук

РАЗРАБОТКА КОМПОЗИЦИЙ ГОТОВЫХ ФОРМ АНТИСЕПТИКОВ НА ОСНОВЕ ЦИТОРЕЦИФЕНА

Проблематика. Практическое использование биологически активных субстанций усложняется их нестабильностью, сложностью предварительной подготовки и нанесения. Использование вспомогательных веществ дает возможность создать удобную для применения готовую форму препарата и скорректировать активность субстанции.

Цель исследования. Широкий спектр антимикробного действия ферментного препарата Циторецифен дает основания рассматривать его как перспективную основу мягких готовых форм препарата. Поэтому целью работы является разработка композиции мягкой готовой формы препарата-антисептика для медицины и ветеринарии на основе Циторецифена.

Методика реализации. Литическую активность ферментного комплекса и его готовых форм определяли турбидиметрическим методом по способности к деградации суспензии микробной тест-культуры.

Результаты исследований. Определено влияние основных формообразующих вспомогательных веществ (проксанола 268, ПЕО-400, ПЭГ-600, ПЭГ-1000 и глицерина) консервантов и анестетиков (мирамистина, офлоксацина, димексидина, лидокаина) на литическую активность бактериолитического ферментного препарата Циторецифен. Установлено отсутствие существенного негативного влияния выбранных вспомогательных веществ на активность фермента, а следовательно, возможность их использования в составе готовых форм препарата.

Выводы. Предложена композиция антисептической мази для ветеринарного и медицинского применения на основе полиоксиэтиленов, проксанола 268, глицерина, лидокаина и офлоксацина, содержащая 40 мг/мл ферментного препарата Циторецифен.

Ключевые слова: антисептики; готовые формы; Циторецифен; вспомогательные вещества.

Рекомендована Радою
факультету біотехнології і біотехніки
НТУУ "КПІ"

Надійшла до редакції
29 січня 2015 року