



ствами на основе водорастворимых полимеров: Дис... д-ра фармац. наук: 15.00.01. – Х., 1985. – 400 с.

3. Значение осмотических свойств масел при их использовании в медицинской практике. / И.М. Перцев, Н.Н. Беркало, С.А. Гуторов, В.В. Постольник // Вісник фармації. – 2002. – №2 (30). – С. 7.

4. Котвицька А.А. Розробка складу та технології емульсії анальбену для лікування запальних захворювань суглобів: Дис. канд. фармац. наук: 15.00.01. – Х., 2002. – 122 с.

5. Козир Г.Р., Тихонов О.І., Живота Н.В. Вивчення осмотичних властивостей гелів на основі карбополу // Зб. тез доп. всеукр. наук. – практичної конф. “Фармація ХХІ століття”. – Х.: Вид-во НФаУ “Золоті сторінки”. – 2002. – С.46-47.

6. Орловецька Н.Ф. Гідрофільні неводні розчинники у технології масел // Наука і соціальні проблеми суспільства: медицина, фармація, біотехнологія: Тези доп. III Міжнарод. наук.-практ. конф. – Ч. I. – Х.: Вид-во НФаУ. – 2003. – С. 228.

7. Осмотически активные лекарственные гели для лечения воспалительных процессов / И.М. Перцев, Б.М. Даценко, Д.И. Дмитриевский и др. // Технологические аспекты создания лекарственных форм: Науч. тр. – М., 1986. – Т. 24. – С. 94-98.

8. Проблема створення осмотично активних лікарських систем для зовнішнього використання / В.Г. Гунько, І.М. Перцев, Б.М. Даценко, С.Г. Белов // Фармац. журн. – 1991. – №3. – С. 62-67.

9. Рубан О.А., Гладух С.В. Вивчення впливу неводних розчинників на осмотичні властивості мазі глюкокортикозу // Вісник фармації. – 2006. – №4 (48). – С. 50-52.

**Сведения об авторах:** Тихонов А. И., академик Украинской АН, заслуженный деятель науки и техники Украины, д.фарм.н., заслуженный профессор, зав. кафедрой аптечной технологии и лекарств; Михайленко В.В., ассистент кафедры аптечной технологии и лекарств.

**Адрес для переписки:** Тихонов Александр Иванович, 61168, г. Харьков, ул. Блюхера, 4. НФаУ, кафедра аптечной технологии. Тел.: (0572) 67-91-82; e-mail: atl@ukrfa.kharkov.ua

УДК 615.26:578.81:615.454.1

*М.М. Ткач, Л.С. Стрельников, Г.І. Кабачний*

## РОЗРОБКА СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ М'ЯКОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ З БАКТЕРІОФАГОМ СТАФІЛОКОКОВИМ. ПОВІДОМЛЕННЯ 1. ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН НА АКТИВНІСТЬ БАКТЕРІОФАГА СТАФІЛОКОКОВОГО

*Національний фармацевтичний університет*

**Ключові слова:** бактеріофаг стафілококовий, м'яка лікарська форма, допоміжні речовини, активність.

**Ключевые слова:** бактериофаг стафилококковый, мягкая лекарственная форма, вспомогательные вещества, активность.

**Keywords:** bacteriophage staphylococcus, soft medical form, auxiliary matters, activity.

Експериментально доведено вплив допоміжних речовин, що використовуються у технології м'яких лікарських засобів, на активність бактеріофага стафілококового. Вперше для виміру активності бактеріофага була використана методика дифузії у товщу агару. Експериментально доведено перспективність використання карбополу 934р у якості гелеутворювача для створення нової лікарської форми бактеріофага стафілококового – геля.

Експериментально доказано влияние вспомогательных веществ, которые используются в технологии мягких лекарственных средств, на активность бактериофага стафилококкового. Впервые для измерения активности бактериофага была использована методика диффузии в агар. Экспериментально доказана перспективность использования карбополу 934р в качестве гелеобразователя для создания новой лекарственной формы бактериофага стафилококкового – геля.

Influence of auxiliary matters on activity of bacteriophage staphylococcus experimentally are well-proven which use in the production of soft medical form. First for measuring of activity of bacteriophage staphylococcus was used the method of diffusion in the layer of agar. Perspective of the use of carbopol 934р is experimentally well-proven for creation of new medical form of bacteriophage staphylococcus – gel.

Допоміжні речовини, що використовуються у виробництві м'яких готових лікарських засобів, є одним з фармацевтичних факторів, що впливають на фармакотерапевтичну дію лікарських речовин. Наявність допоміжних речовин у лікарській формі, їх природа і кількість, здатні змінювати (підвищити або знизити) фармакологічний ефект препарату, змінити умови і термін його зберігання.

Тому, при створенні будь-якої лікарської композиції, потрібно враховувати характер взаємодії між допоміжними і лікарськими речовинами, який може бути різним і залежить від наявності активних груп, розміру, форми і розгалуженості молекул, спроможності до міжмолекулярної асоціації, значення гідрофільно-ліпофільного балансу (ГЛБ) та інших характеристик [1].

Речовини, що використовуються у якості допоміжних, складають велику групу речовин природного, напівсинтетичного, синтетичного походжень і згідно Державній фармакопеї України класифікуються як м'які основи-носії, речовини, що підвищують температуру плавлення, гідро-

фобні і гідрофільні розчинники, емульгатори першого і другого роду, гелеутворювачі, антимікробні консерванти, антиоксиданти, солубілізатори, стабілізатори. Деякі речовини можуть виконувати декілька вищезазначених функцій, а також входить до складу у якості пом'якшуючих та зволожуючих добавок, пенетраторів та ін. [2].

Останнім часом почали широко використовуватись у якості допоміжних, речовини зі специфічними властивостями, які раніше не використовувались у технології м'яких лікарських форм, наприклад, речовини, що впливають на проникність клітинних мембран (поліетиленоксид (ПЕО)), що прискорюють всмоктуваність діючих агентів крізь шкіру (диметилсульфоксид (ДМСО)), що пролонгують дію (полівіпіролідон (ПВП), полівініловий спирт (ПВС)). Окремі речовини можуть використовуватись самостійно, у якості лікарських засобів, наприклад, ДМСО та ін. Так, добавка пропіленгліколу до гелю карбополу, майже не змінює його структурну в'язкість, але значно підвищує ступінь вивільнення лікарських субстанцій.

Одним із основних напрямків кафедри біотехнології



Національного фармацевтичного університету є розробка лікарських засобів з бактеріофагами у зв'язку зі зростаючою останнім часом увагою до них та браком таких лікарських форм. Бактеріофаги – це віруси, які викликають лізис бактеріальної клітини. Основними перевагами їх є висока специфічність дії, відсутність протипоказань, можливість застосування з іншими лікарськими засобами.

Нами були проведені попередні дослідження щодо вивчення специфічної активності бактеріофага стафілококового, аналіз лікарських форм та основних аспектів виробництва. З аналізу стало відомо, що бактеріофаги є чутливими до багатьох факторів, а саме до речовин, з якими вони можуть контактувати, внаслідок чого може змінюватись активність фагових часток [4,5]. Тому при створенні м'якої лікарської форми бактеріофагів треба враховувати необхідність використання тих або інших допоміжних речовин.

**МЕТОЮ РОБОТИ** було вивчення впливу ряду речовин на активність бактеріофага, внаслідок того, що сучасна наукова література не містить відомостей щодо взаємодії бактеріофагів з речовинами, які використовую-

ються для створення мазей, кремів, гелів, тощо. Вибір речовин, що використовувались, пов'язаний з аналізом сучасних м'яких лікарських форм, у яких вони часто використовуються.

**ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ**

Бактеріофаг стафілококовий отриманий від підприємства «Мікроген» (Росія, ФСП 42-0504687605). Являє собою прозору рідину жовтого кольору різної інтенсивності забарвлення. Розчин бактеріофагу стафілококового містить стерильний фільтрат фаголізу стафілококів - віріони стафілококового бактеріофага, і використовується для лікування інфекцій, спричинених патогенними штамми стафілокока золотавого: хірургічні інфекції, ентеральні, генералізовані септичні захворювання та ін.

У якості допоміжних речовин були використані гліцерин, пропіленгліколь, ПЕО-400, ПЕО-1500, димексид, карбопол 934р, ПВС, ПВП. Речовини відповідали вимогам аналітичної нормативної документації.

У роботі вивчалась активність композицій бактеріофага з допоміжними речовинами у різних концентраціях. Їх склад наведений у таблиці.

Зразок	Бактеріофаг, %	ПЕО 400, %	ПЕО 1500, %	Пропилен-гліколь, %	Гліцерин, %	Димексид, %	ПВП, %	ПВС, %	Карбопол 934р, %	Діаметр зон затримки росту St. aureus, мм	Активність за методом Апелъмана
1	95	5								21-22	10 <sup>-6</sup>
2	90	10								25-26	10 <sup>-5</sup>
3	85	15								25-26	10 <sup>-5</sup>
4	80	20								22-23	10 <sup>-3</sup>
5	75	25								19-20	10 <sup>-2</sup>
6	95		5							21-22	10 <sup>-5</sup>
7	90		10							24-25	10 <sup>-2</sup>
8	85		15							24-25	10 <sup>-2</sup>
9	80		20							24-25	10 <sup>-1</sup>
10	75		25							19-20	10 <sup>-1</sup>
11	95			5						21-22	10 <sup>-6</sup>
12	90			10						21-22	10 <sup>-6</sup>
13	85			15						24-25	10 <sup>-5</sup>
14	80			20						24-25	10 <sup>-4</sup>
15	75			25						24-25	10 <sup>-3</sup>
16	95				5					25-26	10 <sup>-6</sup>
17	90				10					26-27	10 <sup>-6</sup>
18	85				15					28-29	10 <sup>-5</sup>
19	80				20					27-28	10 <sup>-5</sup>
20	75				25					29-30	10 <sup>-4</sup>
21	99					1				21-23	10 <sup>-5</sup>
22	97					3				21-23	10 <sup>-4</sup>
23	95					5				20-22	10 <sup>-3</sup>
24	95						5			19-21	10 <sup>-5</sup>
25	90						10			20-21	10 <sup>-5</sup>
26	85						15			20-21	10 <sup>-4</sup>
27	80						20			20-21	10 <sup>-4</sup>
28	95							5		21-22	10 <sup>-5</sup>
29	90							10		21-22	10 <sup>-5</sup>
30	85							15		21-22	10 <sup>-4</sup>
31	80							20		20-22	10 <sup>-4</sup>
32	98,5								1,5	26-30	10 <sup>-3</sup>
33	100									18-20	10 <sup>-5</sup>

Примітка: n=5.



Активність отриманих зразків була перевірена за методом Апельмана, який полягає у визначенні максимальної ступені десятикратного розведення, при якому відбувається лізис тест-культури. Оскільки розробляється м'яка лікарська форма бактеріофага стафілококового, а антимікробна активність м'яких лікарських засобів визначається методом дифузії в агар (метод «колодязів»), то цей метод був також випробуваний для перевірки активності композицій з бактеріофагом стафілококовим. Суть методу полягає у дифузії речовини крізь товщу агара, викликаючи затримку росту тест-культури.

Як тест-культуру використовували еталонний штам *Staphylococcus aureus* ATCC 25923.

#### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати щодо вивчення впливу допоміжних речовин на активність бактеріофагу представлені у таблиці і свідчать, що додавання допоміжних речовин змінює активність бактеріофага стафілококового. ПЕО-400 та ПЕО-1500 мають майже однаковий характер впливу на бактеріофаг: до концентрації 20% речовини збільшують зони затримки росту тест-культури до 24-26 мм, але концентрація 25% вже зменшує активність до зон, які має чистий розчин бактеріофага – 18-20 мм. Активність за методом Апельмана зменшується пропорційно концентрації поліетиленоксидів, при цьому ПЕО-1500 має більш виражений характер впливу, ніж ПЕО-400. Введення у розчин бактеріофага пропіленгліколя позитивно вплинуло на активність бактеріофага стафілококового: зони лізису *St. aureus* збільшились до 25 мм, але на відміну від ПЕО 400 і ПЕО 1500 при концентрації пропіленгліколя 25% - зони не зменшились. Активність за методом Апельмана зменшилась до 10-3. Позитивні результати щодо вивчення активності дала композиція бактеріофага з гліцерином. Введення гліцерину збільшило зони затримки росту у 1,5 рази у порівнянні з розчином бактеріофага, а активність за методом Апельмана була 10-4. Димексид, ПВС, ПВП у зазначених концентраціях впливають на активність бактеріофага менш виразніше ніж інші речовини. Гель, отриманий при введенні карбополу 934р до бактеріофага стафілококового дав зони лізису, що також, як і у випадку з гліцерином, перевищив зони лізису чистого бактеріофага 1,5 рази.

Таким чином використання ПЕО-400 і ПЕО-1500 у якості основи можливе, але потребує концентрування бактеріофага з використанням окремих технологічних прийомів, які призведуть до подорожчання готового продукту, оскільки додавання у концентрації 25% вже значно зменшує активність, особливо за методом Апельмана. У якості допоміжних речовин використання ПЕО-400 та ПЕО-1500

можливе, але не більш ніж у концентрації 20%. Результати, отримані при вивченні композицій бактеріофага стафілококового з ПВП і ПВС, дають можливість зробити висновок, що комбінація даних допоміжних речовин може бути використана як основа. Однак, дані речовини не підвищують дифузію бактеріофага в агар. Додавання димексиду також не підвищує дифузії фагових часток у товщу агару.

На відміну від поліетиленоксидів гель, отриманий на основі карбополу 934р, не потребує концентрування бактеріофага, і дає найкращий результат серед всіх зразків. Додавання гліцерину та пропіленгліколя покращує дифузію фагових часток в агар і, окрім цього, може бути використане у якості пом'якшувачих і підвищуючих осмотичну активність компонентів.

Отримані результати будуть використані у подальших дослідженнях, але можна вже зробити попередні висновки щодо перспективності використання карбополу 934р, як гелеутворювача для створення м'якої лікарської форми бактеріофага стафілококового – геля для лікування і профілактики стафілококових піодермій.

#### ВИСНОВКИ

1. Експериментально визначено, що додавання допоміжних речовин, що використовуються у технології м'яких лікарських форм змінює активність бактеріофага, покращує дифузію фагових часток в агар в 1,1-1,5 рази у порівнянні зі звичайним розчином бактеріофага стафілококового.

2. При створенні рецептури м'якої лікарської форми можливе додавання таких допоміжних речовин, як ПЕО-400, ПЕО-1500, гліцерин, пропиленгліколь, димексид, ПВП, ПВС, карбопол 934р у концентраціях, зазначених вище.

3. Проведені дослідження показали перспективність використання карбополу 934р, як гелеутворювача для створення нової м'якої лікарської форми бактеріофага стафілококового - геля.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Фармацевтические и биологические аспекты мазей: Монография / [Перцев И.М., Котенко А.М., Чуешов О.В., Халева Е.Л.]. – Х.: Изд-во НФаУ: «Золотые страницы», 2003. – 288 с.

2. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Х.: РІРЕГ, 2001. – 556 с.

3. Фармацевтическая технология. Технология лекарственных форм: учеб. для студ. Высш. учеб. заведений / [И.И. Краснюк, С.А. Валевко, Г.В. Михайловой]. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Издательский центр «Академия», 2007. – 592 с.

4. Функнер Е.В. Микробиологические и технологические аспекты разработки комплексного препарата бактериофагов: автореф. дис. На соискание уч. Степени канд. мед. Наук: спец. 03.00.07 «Микробиология» / Функнер Е.В. – Пермь, 2007. – 23 с.

5. Адамс М. Бактериофаги / Адамс М. – М.: Из-во Ин-стр.-лит., 1961. – 397 с.

**Відомості про авторів:** Ткач Максим Миколайович – аспірант кафедри біотехнології НФаУ з відривом від виробництва (2006). Тел.служ. – 706 – 47 – 87, тел.дом. – 68-87-76.

Стрельников Леонід Семенович – доктор фармацевтичних наук (1992), професор (1994), завідувач кафедри біотехнології НФаУ. Тел.служ. – 706 – 47 – 87, тел. дом. – 94 – 48 – 81.

Кабачний Геннадій Іванович - кандидат фармацевтичних наук (1980), доцент кафедри біотехнології (2008).

Тел.служ. – 706 – 47 – 87.