УДК: 615.28: 687.55

Н.І. Філімонова, О.А. Шакун, М.В. Рибалкін

МІКРОБІОЛОГІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ СУМІСНОСТІ ПРОЛІКІВ З КОНСЕРВАНТАМИ КОСМЕТИЧНИХ ЗАСОБІВ ЗА АНТИМІКРОБНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Ключові слова: *проліки, консерванти косметичних засобів, антисептики.*

Ключевые слова: *пролекарства, консерванты косметических средств, антисептики.*

Key words: *prodrugs, preservatives for cosmetic preparations, antiseptics.*

Вивчено сумісність проліків і консервантів за антимікробними властивостями. Встановлено, що рівні синергідної сумісності між зазначених препаратів залежать від складності змішаних культур і композиційного поєднання проліків з консервантами. Ефективність запропонованих консервантів при використанні в рідких, геле- і кремоподібних за консистенцією косметичних засобів залежить від змін pH середовища.

Изучена совместимость пролекарств и консервантов по антимикробным свойствам. Установлено, что уровни синергидной совместимости между названными препаратами зависят от сложности смешанных культур и композиционного сочетания пролекарств с консервантами. Эффективность предложенных консервантов при использовании в жидких, геле- и кремообразных по консистенции косметических средств зависит от изменений pH среды.

Compatibility of prodrugs and preservatives concerning their antimicrobal properties was studied. It is set that the levels of synergistic compatibility between mentioned preparations depend on complexity of mixed cultures and composition combination of prodrugs with preservatives. Efficiency of offered preservatives while using in liquid, gellike and creamy cosmetic preparations depends on the changes of pH medium.

Косметичні засоби принципово відрізняються від інших представників існуючої групи лікарських засобів за притаманними фармакологічними властивостями, спрямованістю клінічного застосування, особливостями технологічного виготовлення і рецептурного складу. Це пов'язано з тим, що основу останнього визначають білки, ліпіди, полісахариди, природні екстракти та інші органічні сполуки. У мікробіологічному плані саме складові косметичних засобів є придатним поживним середовищем для контамінації, росту і розмноження фітопатогенних, апатогенних і патогенних мікроорганізмів [1,2]. Останнє закономірно супроводжується негативними фармакологічними і технологічними наслідками.

З метою запобігання мікробного псування, до рідких, геле- і кремоподібних за консистенцією косметичних засобів додають консерванти з антимікробними властивостями. Їх основне призначення полягає у надійному захисті відповідного косметичного засобу від мікробного забруднення. У якості консервантів використовують спирти (етиловий, бензиловий, 2-феноксиетанол), складні ефіри (парабени, гліцеринмоноглаурат), альдегіди (формальдегід, параформ, глутаровий альдегід), галогеновмісні сполуки (хлоргексидин, дихлофен, хлороформ), солі четвертинних амонієвих сполук [3,4].

За відомими технологіями консерванти використовуються у концентраціях 0,01–0,5%. Врахування останнього набуває принципового сенсу не тільки для аналізу ефективності використовуваних консервантів, але й пов'язаних з концентраційними обмеженнями побічними мікробіологічними наслідками. Перш за все, слід зазначити, що у чинних концентраціях консерванти здатні виявляти лише субактивні за рівнями антимікробні властивості, достатні для запобігання поодинокого або незначного за кількісним навантаженням мікробного забруднення відповідного косметичного засобу. Одночасно слід прогнозувати, що за рахунок вмісту субактивних концентрацій консервантів клінічне застосування відповідних косметичних засобів може супроводжуватись виникненням дисбіозів на фоні формування лікарськостійких варіантів серед представників резидентної та транзиторної мікрофлори.

МЕТА РОБОТИ

Мікробіологічне обґрунтування сумісності проліків з консервантами косметичних засобів за антимікробними властивостями.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Вивчення сумісності між консервантами і проліками проведено за методикою серійних розведень у рідкому середовищі [5].

У якості консервантів використано парабене (в концентрації 0,4% спиртового розчину), бензойна й саліцилова кислоти –0,05% розчинів, декаметоксин – 0,01% розчину. Об'єкти дослідження застосовано в оптимальних за антимікробною активністю концентраціях – фенілсаліцилат у дозі 30 мкг/мл, гексаметилентетрамін у дозі 40 мкг/мл.

У якості мікробіологічної моделі використали референс-штами: *S. aureus* ATCC 25923, *S. faecalis* ATCC 29212, *E. coli* ATCC 25922, *P.aeruginosa* ATCC 27853, *B. subtilis* ATCC 6633, *C. albicans* ATCC 885653. У якості тест-мікроба, що за ферментативними властивостями здатний відхиляти нейтральні показники pH у лужний бік, використано тест-штам *P. vulgaris* ATCC 13315. Мікроорганізми застосовано в монокультурах, подвійних і складних змішаних культурах.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Постійно здійснюваний мікробіологічний моніторинг [6,7,8,9] переконливо свідчить про те, що технологічно обґрунтоване застосування представників існуючої групи консервантів у складі піномиючих косметичних засобів не за-

© Н.І. Філімонова, О.А. Шакун, М.В. Рибалкін, 2010

Таблиця

Параметри синергідної сумісності за антимікробними властивостями між порівнюваними препаратами в умовах мікробного забруднення зразків МПБ

Тест-мікроби	Антимікробна активність, мкг/мл *			
	Феніл-саліцилат + бензойна кислота (р)	Фенілсаліцилат + саліцилова кислота (р)	Феніл-саліцилат + парабене (р)	Гексаметилен-тетрамін + декаметоксин (р)
S. aureus	5,2/4,8 (>5%)	5,6/5,5(>5%)	3,8/4,2 (>5%)	2,6/0,9 (<5%)
S. faecalis	2,6/8,8 (>5%)	7,7/7,2 (>5%)	5,8/6,0 (>5%)	2,4/0,7 (<5%)
B. subtilis	17,7/16,3(>5%)	15,6/14,9 (>5%)	14,6/13,8 (>5%)	7,5/1,2 (<5%)
E. coli	14,4/15,0 (>5%)	13,8/13,2 (>5%)	15,8/15,2 (>5%)	10,3/2,2 (<5%)
P.aeruginosa	16,5/15,8 (>5%)	14,8/14,2 (>5%)	12,5/11,8 (>5%)	11,6/2,8 (<5%)
C. albicans	24,7/12,6 (>5%)	27,5/26,8 (>5%)	31,4/30,7 (>5%)	12,8/3,6 (<5%)
P. vulgaris	8,3/1,6 (<5%)	6,8/1,2 (<5%)	7,2/1,4 (<5%)	10,5/8,6 (>5%)
S. aureus + S. faecalis	12,6/10,8 (>5%)	14,8/12,5 (>5%)	9,7/9,2 (>5%)	3,8/0,8 (<5%)
S. aureus + B. subtilis	9,5/8,8 (>5%)	12,7/10,4 (>5%)	11,6/10,4 (>5%)	6,6/1,2 (<5%)
S. aureus + E. coli	18,7/16,5 (>5%)	22,4/19,8 (>5%)	21,8/12,6 (>5%)	11,8/2,4 (<5%)
S. aureus + P.aeruginosa	26,5/24,8 (>5%)	28,2/25,4 (>5%)	25,5/23,8 (>5%)	10,4/3,0 (<5%)
S. aureus + C. albicans	30,2/27,5 (>5%)	34,7/32,2 (>5%)	31,7/29,4 (>5%)	13,7/2,8 (<5%)
S. aureus + S.faecalis + E. coli + P. aeruginosa	43,6/41,8 (>5%)	40,5/38,7 (>5%)	46,7/43,5 (>5%)	14,7/6,2 (<5%)

Примітки: * у чисельнику – вихідна антимікробна активність чинного консерванта; у знаменнику – антимікробна активність консерванта і проліка.

вжди забезпечує стабільне збереження вихідного асептичного стану цих препаратів у перебігу клінічного використання лікарської форми. Останнє багатофакторно пов'язане з:

- кількісною обмеженістю вмісту консервантів у рецептуру косметичного засобу в рекомендованих концентраціях від 0,01 до 0,5%, що не відповідає оптимуму їх МІК і МБК;
- невідповідністю притаманних спектрів активності здійснюваному мікробному забрудненню;
- залежністю запобігаючої деконтамінаційної активності від наявності у мікроорганізмів полірезистентності до антибіотиків та інших антимікробних хіміопрепаратів;
- переважним технологічним застосуванням лікарських форм багатократного зовнішнього призначення (туби, флакони тощо), що негативно впливає на асептичний стан препаратів.

У зв'язку з цим, перспективним визнано сполучене, «попарне» використання консервантів з урахуванням синергідної різноплановості механізмів їх дії на відповідні мікроорганізми. Однак, і при цьому технологічно забезпечується загальна концентрація суміщених консервантів у межах від 0,01 до 0,5%; тобто концентрація кожного суміщення зменшується вдвічі, що може знайти негативне відображення у сумаційному запобігаючому ефекті поєднаних консервантів.

На відміну від цього, прогнозовані переваги від композиційного суміщення відомих консервантів з проліками можуть полягати у наступному:

- за притаманними технологічними ознаками досліджувані проліки кількісно придатні до залучення у рецептурний склад косметичних засобів у діючих концентраціях, не виявляючи антимікробної активності при асептичному і нейтральному показниках pH препарату;
- відновлені зі структури проліків формальдегід і фенол за антимікробними властивостями відрізняються універсальним спектром мікробоцидної або мікробостатичної активності відносно бактерій, грибів, складних вірусів, найпростіших [2].

При визначенні параметрів раціонального суміщення між консервантами і проліками принципове значення набувало врахування їх вихідної метаболітної чутливості до кислотних або лужних показників pH. Останнє особливо стосується гексаметилентетраміну (спрямовано відокремлює формальдегід у кислих показниках pH) і фенілсаліцилату (відокремлює фенол у лужних показниках pH). Виходячи з викладеного, суміщеними до фенілсаліцилату слід вважати консерванти з кислими показниками pH, а до гексаметилентетраміну – з лужними. Отже, для випробування фенілсаліцилату на синергідну сумісність залучено (серед кислотних консервантів) бензойну й саліцилову кислоти, парабене (4-гідроксиметилпропіоновий ефір бензойної кислоти). Одночасно досліджено сумісність гексаметилентетраміну з декаметоксином як представником ПАР, що застосовуються як антисептики і консерванти.

В обґрунтування раціонального суміщення між порівнюваними препаратами покладено наступне. В умовах асептичного стану, технологічної відповідності й фармакологічної активності суміщений консервант повинен забезпечувати хімічну стабільність і пов'язану з цим антимікробну інтак-

© Н.І. Філімонова, О.А. Шакун, М.В. Рибалкін, 2010

тність відповідного проліка. Враховуючи, що активатором відокремлення проліками формальдегіду служать відхилення pH у кислотний, а фенолу у лужний бік, в основу створення композиційних пар покладено невідповідність між проліками і консервантами за реакційною чутливістю до змін кислотно-лужної рівноваги. Останнє контрольоване доданням до зразків відповідного індикаторного барвника.

Одночасно в умовах мікробного забруднення у досліджуваних зразках має відбутись зміна нейтральних показників pH з відокремленням вміщених у проліках формальдегіду і фенолу.

Для випробувань на синергідну сумісність використано суміщення фенілсаліцилат + бензойна кислота, фенілсаліцилат + саліцилова кислота, фенілсаліцилат + парабене, гексаметилентетрамін + декаметоксин.

Згідно даних проведеного скринінгу доведено, що використане композиційне суміщення чинних консервантів (за принципом реакційної невідповідності до спрямованих змін в умовах збереження асептичних властивостей об'єктом) виявляє притаманну гексаметилентетраміну і фенілсаліцилату здатність до відокремлення формальдегіду та фенолу.

Отримані дані свідчать про те, що при інфікуванні досліджених зразків МПБ мікроорганізмами, що за ферментативними властивостями спрямовано закислюють pH поживного середовища, фенілсаліцилат у сполученнях з бензойною, саліциловою кислотами або парабене не виявляє антимікробної активності.

При використанні *P. vulgaris* показник синергідної сумісності фенілсаліцилату з бензойною кислотою становив 5,2 рази, а з саліциловою кислотою – 5,6, парабене – 5 (*табл. 1*).

На рівні використання монокультур, включаючи *S. aureus, S. faecalis, E. coli, P. aeruginosa* і *C. albicans*, що закислюють об'єкт, підтверджено синергідність гексаметилентетраміну з декаметоксином за виявами спільної антимікробної здатності. Відносно *S. aureus* потеціюючий вплив становив 2,2 рази, *S. faecalis* – 3,4, *B. subtilis* – 6,2, *E. coli* – 4,7, *P. aeruginosa* – 6,4, *C. albicans* – 3,5 рази. При використанні *P. vulgaris* гексаметилентетрамін виявився антимікробно не здатним (*табл. 1*).

ВИСНОВКИ

Встановлено, що завдяки вмісту субактивних концентрацій чинних консервантів косметичним засобам рецептурно задано певний потенціал антимікробних властивостей.

Доведено залежність рівней синергідної сумісності між консервантами і проліками, в залежності від композиційної складності змішаних культур.

Найбільш виражена за абсолютними рівнями активність суміщених препаратів простежена щодо монокультур, дещо зменшена відносно біокультур і суттєво зменшена до 4-х компонентних змішаних культур.

ЛІТЕРАТУРА

1. Технология косметических и парфюмерных средств: Учеб. пособие для студ. фармац. спец. высш. учеб. заведений / *А.Г. Башура, Н.П. Половко, Е.В. Гладух [и др.]* – Харьков: Изд-во НФАУ: Золотые страницы, 2002. – 272 с.
2. Практичний посібник з косметології та аромології. Косметологія та аромологія / *О.Г. Башура, В.П. Черних, С.М. Глушко [та ін.]* – Харків: Прапор, НФАУ, 1999. – 352 с.
3. Антисептики у профілактиці й лікуванні інфекцій / [За ред. *Г. К. Палія*]. – К.: Здоров'я, 1997. – 201с.
4. *Красильников А.П.* Справочник по антисептике / А.П. Красильников. – Минск: «Вышейшая школа», 1995. – 367 с.
5. Вивчення специфічної активності антимікробних лікарських засобів: Метод. реком. / [*Ю.Л. Волянський, І.С. Гриценко, В.П. Широбоков та ін.*] – К., 2004. – 38 с.
6. *Дикий І.Л.* Мікробіологічна оцінка перспективності антисептиків з «соловим» принципом дії як консервантів косметичних і лікарських засобів / *І.Л. Дикий, Н.І.Філімонова, О.А. Шакун, О.М. Дика* // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2004. – Т. 8, №2. – С. 483–486.
7. *Дикий І.Л.* Деякі аспекти створення комплексних антимікробних препаратів з антиселективними властивостями / *І.Л. Дикий, Н.І. Філімонова, О.Г. Гейдеріх, О.А. Шакун, В.М. Остапенко* // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2006. – №6. – С. 32–35.
8. *Філімонова Н.І.* Мікробіологічне обгрунтування використання гексаметилентетраміну як солового антисептика у складі комплексних антимікробних засобів / *Н.І. Філімонова, Ю.Л. Стрельникова, О.А.Шакун* // Клінічна фармація в Україні: Мат. V Всеукраїнської науково-практичн. конференції, 18–19 листопада 2004 р.: тези допов. – Харків: Вид-во НФаУ, 2004. – С. 105.
9. *Шакун О.А.* Обгрунтування спільного використання проліків із «салоловим» принципом дії / *О.А. Шакун, І.Л. Дикий, Н.І. Філімонова, О.Г. Гейдеріх* // Актуальні питання створення нових лікарських засобів: Міжвузівська студентська наукова конференція, 27 квітня 2006 р.: тези допов. – Харків: Вид-во НФаУ, 2006. – С. 296.

Відомості про авторів:
Філімонова Н.І., д. мед. н., професор, зав. каф. вірусології та імунології НФаУ.
Шакун О.А., к. мед. н., асистент каф. мікробіології, вірусології та імунології НФаУ.
Рибалкін М.В., аспірант каф. мікробіології, вірусології та імунології НФаУ.
Адреса для листування:
Рибалкін Микола Вікторович. 61032, м. Харків, пр. Московський, буд. 296, кв. 20.
Тел.: (057) 779 11 11, (099) 794 13 43.
E-mail: Ribalkin.Nikolay@mail.ru