

**ВИЗНАЧЕННЯ КОЛОЇДНО-МІЦЕЛЯРНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ
ДИСПЕРСІЇ БАКТЕРІОФАГІВ ТА
ПОВЕРХНЕВО-АКТИВНИХ РЕЧОВИН**

Ткач М.М., к. фарм. н., доцент,

Щербак О.В., к.с.-г. н., доцент,

Харківська державна зооветеринарна академія

Анотація. Експериментально досліджено колоїдно-міцелярні властивості дисперсної системи на основі гідрозолу комплексу бактеріофагів *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus spp.* Встановлено, що такі поверхнево-активні речовини, як полісорбат 80, Emulgin B1 (оксиетильовані цетиловий і стеаріловий спирти, ступінь оксиетильовання 12), Emulgin B2 (оксиетильовані цетиловий і стеаріловий спирти, ступінь оксиетильовання 20), ОС-20 здатні зменшувати поверхневий натяг гідрозолу комплексу бактеріофагів, що робить їх придатними для створення емульсійної системи з метою розробки пінного препарату з комплексом бактеріофагів. Найбільш перспективним ПАР для створення емульсії на основі гідрозолу бактеріофагів є полісорбат-80, який в найменших концентраціях в розчині відбувався процес міцелоутворення.

Ключові слова: дисперсна система, бактеріофаги, гідрозольний комплекс бактеріофагів, поверхнево-активні речовини

Актуальність проблеми. Насьогодні питання боротьби з бактеріальними інфекціями зараз стоїть як ніколи гостро, оскільки бактерії з плином часу зуміли виробити механізми захисту від антибіотиків. За даними на 2007 рік більше 25 000 пацієнтів в країнах Європейського союзу померли через інфекції, викликаних бактеріями, резистентними (стійкими) до безлічі існуючих антибактеріальних засобів [1,7,8]. Від мікробної резистентності страждає не тільки пацієнт, а й істотно зростають витрати на охорону здоров'я, знижується продуктивність праці медичних працівників. У цій ситуації фахівці змушені шукати нові способи боротьби з бактеріями. Один із способів боротьби з резистентністю бактерій до антибактеріальних препаратів, це зменшення використання антибіотиків, ротація антибактеріальних препаратів, коли вони використовуються з профілактичною метою, застосування антибіотиків з урахуванням їх фармакокінетичних властивостей. Також перспективним на сьогодні є препарати бактеріофагів – вірусів, які діють таргетно на бактеріальні клітини, тобто взаємодіють з бактерією,

розмножуються в середині клітини, а потім викликають її лізис. Застосування бактеріофагів може значно зменшити використання антибіотиків, та припинити розвиток резистентності [3,8]. Навіть коли бактеріальна клітина набуває резистентності до бактеріофага, створюється новий штам вірусів. Процес створення нового препарату бактеріофага займає 3-6 місяців та не потребує великих матеріальних затрат у порівнянні зі створенням нових молекул антибіотиків, що ще раз свідчить про перспективність бактеріофагів у антибактеріальній терапії.

Сучасний ринок бактеріофагів представлений лише рідкою та твердою формами бактеріофагів, що значно зменшує спектр їх застосування [4]. Перспективною лікарською формою в хірургії та комбустіології є піна медична, яка швидко та легко наноситься на великі ділянки шкіри, атравматична [2]. Одним з етапів створення піни є розробка емульсійної системи, яка є основою піни медичної. Відомо, що емульсійна система складається з дисперсійного середовища та дисперсійної фази. При розробці лікарських засобів серед допоміжних речовин особливе значення мають велико-молекулярні сполуки (ВМС), у тому числі і поверхнево-активні речовини (ПАР), які широко використовуються для стабілізації дисперсних систем в технології різноманітних лікарських форм: суспензій, емульсій, аерозолів, мазей, капсул та ін. Важливою характеристикою та фактором, який визначає область застосування ПАР, є величина поверхневого натягу їх водних розчинів [5]. ПАР концентруються на межі розподілу між розчинником і деякої іншої фази, що призводить до зниження поверхневого або міжфазного натягу обох фаз. З поверхневою активністю пов'язані такі властивості ПАР, як змочування, емульгування, ціноутворення, тощо. Тому вивчення поверхневої активності ПАР має велике значення як з теоретичної, так і з практичної точки зору.

Відомо, що ПАР у розчинах може існувати як в молекулярній, так і в колоїдно-міцелярній формі. Перехід з молекулярного стану в колоїдне здійснюється у певній концентраційній області, характерній для кожного ПАР та залежать від складу та структури його молекул. Здатність до міцелоутворення являється важливою характеристикою колоїдних розчинів ПАР, з якою пов'язані практичні цінні властивості їх розчинів, оскільки міцелоутворення емульгаторів сприяє стабілізації емульсійних систем. Таким чином, практичне використання ПАР можливе лише при концентраціях, які перевищують значення критичну концентрацію міцелоутворення (ККМ) [6].

Мета роботи. Вплив ПАР на поверхневий натяг гідрозолу комплексу бактеріофагів не вивчався, тому метою роботи було визначення впливу ряду ПАР на поверхневий натяг гідрозолу комплексу бактеріофагів.

Матеріал і методи дослідження. В якості дисперсного середовища

при створенні зразків розчину досліджувальних ПАР був використаний гідрозоль комплексу бактеріофагів, який являє собою рідину жовтого кольору, різної інтенсивності забарвлення і містить у своєму складі віріони бактеріофагів, здатних лізувати *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus spp.* В якості ПАР були використані емульгатори типу олія/вода (о/в) : полісорбат 80, Emulgin B1 (оксиетильовані цетиловий і стеаріловий спирти, ступінь оксиетильовання 12), Emulgin B2 (оксиетильовані цетиловий і стеаріловий спирти, ступінь оксиетильовання 20), ОС-20. Для вивчення впливу концентрації ПАР на поверхневий натяг (σ) та визначення ККМ були приготовані зразки розчинів з концентрацією ПАР від 0,5 до 5%. Вимірювання проводили при температурі $25 \pm 1^\circ\text{C}$ по 5 замірів для кожного зразка та розраховували середнє значення. Вимірювання поверхневого натягу проводили за допомогою приладу А.П. Ребіндера.

Результати дослідження. Результати досліджень залежності поверхневого натягу (σ) від концентрації ПАР ($C_{\text{ПАР}}$) представлені на рис. 1. По різкому злому кривої визначали концентрацію, яка відповідає ККМ.

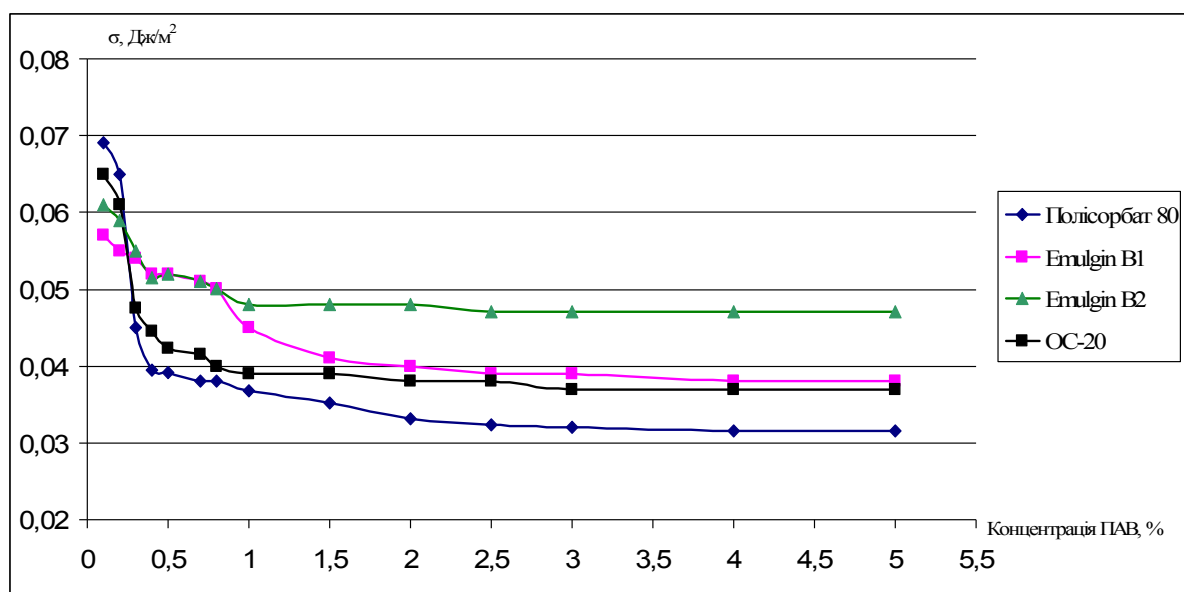


Рис. 1. Поверхнево-активні властивості емульгаторів типу О/В в концентраціях 0,5-5 %

Як видно із рис. 1 поверхневий натяг розчинів гідрозолу з емульгаторами знижується зі збільшенням в них концентрації ПАР. Криві залежності поверхневого натягу ПАР від концентрації мають мінімум в точці, відповідної до ККМ, а далі ідуть майже паралельно осі абсцис.

Дослідження залежності поверхневого натягу від концентрації ПАР встановило, що досліджені емульгатори в різних концентраціях утворюва-

ли міцели (табл. 1). Було визначене значення ККМ для кожного з досліджуваних ПАР і встановлено, що полісорбат-80 проявляє найбільшу міцелоутворюючу активність - вже в концентрації від 0,7% у розчині спостерігається зниження поверхневого натягу та утворення міцел. Найменшу міцелоутворюючу активність виявив Eumulgin B1, утворення міцел спостерігається в концентрації емульгатора від 1,5 %.

Таблиця 1

Фізико-хімічні характеристики ПАР

Найменування ПАР	σ , Дж/м ²	ККМ, %	Гідрофільно-ліпофільний баланс
Полісорбат-80	0,038	0,7	14,6
Eumulgin B1	0,041	1,5	13,4
Eumulgin B2	0,048	1	15,4
Препарат ОС-20	0,039	1	13,4

Таким чином, можливо зробити висновок про перспективність використання досліджуваних ПАР для створення колоїдних систем на основі гідрозолу комплексу бактеріофагів, що в свою чергу дає можливість створення різноманітних лікарських форм, наприклад, піни медичної. Але отримані дані дозволяють зробити висновок стосовно застосування вищезазначених емульгаторів для створення емульсійної системи лише з технологічної точки зору, тому для подальшої розробки препарату на основі комплексу бактеріофагів у формі медичної піни потрібні додаткові мікробіологічні дослідження.

Висновки

1. Досліджено вплив емульгаторів типу о/в на поверхневий натяг гідрозолу комплексу бактеріофагів.

2. В результаті дослідження встановлено, що всі досліджувальні ПАР зменшують поверхневий натяг гідрозолу комплексу бактеріофагів, що робить їх придатними для створення емульсійної системи з метою розробки пінного препарату з комплексом бактеріофагів.

Література

1. Блатун Л.А. Клинико-лабораторная оценка эффективности вакциномицина (эдицина®) при лечении гнойных ран кожи и мягких тканей, ожоговых ран и инфекционных осложнений ожоговой болезни / Л. А. Блатун, М.Г. Крутиков, И.А. Гришина // Антибиотики и химиотерапия. – 2000. – Т. 45, № 2. – С. 22-27.

2. Лазарева Е.Б. Бактериофаги для лечения и профилактики инфекционных заболеваний / Е.Б. Лазарева // Антибиотики и химиотерапия. – 2003. – Т. 48, № 1. – С. 36-40.

3. Лазарева Е.Б. Эффективность применения бактериофагов в ком-

плексном лечении больных с ожоговой травмой / Е.Б. Лазарева, С.В. Смирнов, В.Б. Хватов // Антибиотики и химиотерапия. – 2001. – № 1. – С. 10-14.

4. Старкова О.М. Определение ёмкости рынка бактериофагов на региональном уровне / О.М. Старкова, Т.Ф. Одегова, И.А. Главатских // Фармация на современном этапе – проблемы и достижения: сб. тр. – М., 2000. – С. 133-135.

5. Кабачный Г.И. Исследования в области применения оксиэтилированных спиртов в технологии фармацевтических аэрозолей: дис... канд. фарм. наук : спец. 15.00.01 «Технология лекарств и орг. фармацевтического дела» / Г.И. Кабачный. – Х., 1978. – 165 с.

6. Ляпунова О.А. Промышленное производство мягких лекарственных форм : практ. рук. к лаб. занятиям для студ. 4 курса днев. отд. и 4,5 курсов заоч. отд. ф-та «Пром. фармация» спец. 7.110204 «Технология фарм. препаратов» / О.А. Ляпунова, И. В. Сайко, Е. В. Гладух ; под ред. В.И. Чуешова. – Х., НФаУ, 2000. – 80 с.

7. Bacterial resistance: a sensitive issue complexity of the challenge and containment strategy in Europe / W.T. Jansen, J.T. van der Bruggen, J. Verhoef, A.C. Fluit // Drug resistance updates : reviews and commentaries in antimicrobial and anticancer chemotherapy. – 2010. – Vol. 9, № 3. – P. 123-133.

8. Alanis A.J. Resistance to antibiotics: are we in the post-antibiotic era / A.J Alanis // Archives of medical research. – 2005. – № 36. – P. 697–705.

9. Bacteriophage therapy of pseudomonas burn wound sepsis / H.S. Abdul-Hassa, El-Tahan, B. Massoud, R. Goma // Annals of the Mediterranean Burns Club. – 1990. – Vol. 3, № 4. – P. 262-264.

10. Bacteriophages show promise as antimicrobial agents / J. Alisky, K. Iczkowski, A. Rapoport et al. // Jeneral Infection. – 1998. – Vol. 36, № 1. – P. 5-15.

ИЗУЧЕНИЕ КОЛОИДНО-МИЦЕЛЯРНЫХ СВОЙСТВ ДИСПЕРСИИ БАКТЕРИОФАГОВ И ПОВЕРХНОСТНО-АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

Ткач М.Н., Щербак Е.В.

Харьковская государственная зооветеринарная академия

Резюме. Резистентность бактерий к современным антибактериальным препаратам продолжает расти, увеличивая смертность населения во всех странах мира, а также затраты на лечение. Бактериофаги являются современной альтернативой антибиотикам. Количество лекарственных форм с бактериофагами ограничено, что делает их применение не всегда удобным и возможным.

Одной из перспективных форм с бактериофагами является пена медицинская. Основным этапом создания медицинской пены является разра-

ботка эмульсионной системы на основе гидрозоля бактериофага. В работе экспериментально исследованы коллоидно-мицеллярные свойства дисперсной системы на основе гидрозоля комплекса бактериофагов *Escherichiacoli*, *Klebsiellapneumoniae*, *Proteusspp.*, *Pseudomonasaeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcuspp.* Для изучения влияния концентрации поверхностно-активных веществ на поверхностное натяжение (σ) и определения критической концентрации мицеллообразования были приготовлены образцы растворов с концентрацией от 0,5 до 5%. Измерения поверхностного натяжения проводили с помощью прибора А.П. Ребиндера. Установлено, что такие поверхностно-активные вещества, как полисорбат 80, Emulgin B1 (оксиэтилированныецетиловый и стеариловый спирты, степень оксиэтилирования 12), Emulgin B2 (оксиэтилированныецетиловый и стеариловый спирты, степень оксиэтилирования 20), ОС-20 способны уменьшать поверхностное натяжение гидрозоля комплекса бактериофагов.

Было определено значение критической концентрации мицеллообразования для каждого из исследуемых поверхностно-активных веществ и установлено, что полисорбат 80 проявляет наибольшую мицеллообразующую активность - уже в концентрации от 0,7% в растворе наблюдается снижение поверхностного натяжения и образования мицелл. Наименьшую мицеллообразующую активность проявил Emulgin B1, образование мицелл наблюдается в концентрации эмульгатора от 1,5%. Таким образом, наиболее перспективным поверхностно-активным веществом для создания эмульсии на основе гидрозоля бактериофагов является полисорбат 80, который в малых концентрациях в растворе создает процесс мицеллообразования.

Полученные данные позволяют сделать вывод о применении вышеупомянутых эмульгаторов для создания эмульсионной системы только с технологической точки зрения, поэтому для дальнейшей разработки препарата на основе комплекса бактериофагов в форме медицинской пены нужны дополнительные микробиологические исследования.

STUDY OF COLLOIDAL AND SPAWN PROPERTIES OF BACTERIOPHAGE AND SURFACTANT DISPERSION

Tkach M., Shcherbak E.V.

Summary. The resistance of bacteria to modern antibiotics continues to grow, increasing the mortality in all countries of the world as well as the cost of treatment. Bacteriophages are the modern alternative to antibiotics. The number of dosage forms with bacteriophages is limited that makes their use not always convenient and possible.

One of the most promising forms with bacteriophages is medical foam. The main stage of the production of medical foam is the development of the

emulsion system on the basis of the bacteriophage hydrosol. The colloidal and mycelium properties of a disperse system on the basis of hydrosol of a complex of bacteriophages *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* spp. have been experimentally studied. To study the effect of the surfactant concentration on the surface tension (σ) and to determine the critical concentration of mycelium formation the samples of the solutions with the concentration from 0.5 to 5% were prepared. The measurements of the surface tension were carried out with the help of the A.P.Rehbinder's device. It has been found out that such surfactants as polysorbate 80, Emulgin B1 (oxyethylated, cetyl and stearyl alcohols, the degree of topping-out CER - 12), Emulgin B2 (oxyethylated and stearyl alcohols, the degree of topping-out CER - 20), OS-20 are capable to reduce the surface tension of the hydrosol of a complex of bacteriophages.

The critical concentration of mycelium formation for each of the studied surfactants has been determined and it has been found out that polysorbate 80 has the most mycelium - forming activity - the decrease in the surface tension and the formation of mycelium has been already observed in the solution at the concentration from 0.7%. Emulgin B1 has shown the least spawn - forming activity, the formation of mycelium was observed at the concentration of emulsifier from 1.5%. Thus, the most promising surfactant to produce the emulsions on the basis of hydrosol of bacteriophages is polysorbate 80, which in small concentrations in the solution makes the process of spawn formation.

The data obtained allow to make the conclusion about the use of the above-mentioned emulsifiers to create an emulsion system only from a technological point of view, therefore, the additional microbiological studies are necessary for further development of the drug on the basis of the complex of bacteriophages in the form of medical foam.
