

А. К. Неграш, И. М. Церцев, Л. А. Христенко, Д. П. Сало

## ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ МАЗЕВЫХ ОСНОВ НА АНТИМИКРОБНУЮ АКТИВНОСТЬ АРЕНАРИНА

Харьковский фармацевтический институт

Поступила 17/V 1976 г.

В лечебную офтальмологическую практику рекомендован новый антимикробный препарат растительного происхождения аренарин. Он предложен для лечения химических и термических ожогов глаз в виде 1% мази на вазелиновом оснсе.

Антибиотик получен из цветков бессмертника песчаного (*Helichrysum aeneum* D. C.) и представляет собой 5% раствор действующих начал бессмертника в 96% этиловом спирте. По данным Дроботько, аренарин действует на грамположительные патогенные бактерии, в том числе и кокки, в концентрации 20—40 мкг/мл и не влияет на грамотрицательную микрофлору. Препарат оказывает противовоспалительное действие, стимулирует регенеративные процессы в тканях, повышает иммунобиологическую реактивность макроорганизма [2]. По данным клинических испытаний, аренарин является весьма эффективным средством лечения ожогов глаз.

Однако данные опытов свидетельствуют о том, что вазелин как мазевая основа плохо смешивается со слезной жидкостью, медленно и недостаточно полно высвобождает антибиотик и не способствует проявлению его лечебного действия. Учитывая отрицательные качества вазелина, мы провели исследования, направленные на разработку новой, более подходящей мазевой основы.

Первым этапом наших исследований являлось изучение влияния различных мазевых основ, состав которых приведен в табл. 1, на антимикробную активность аренарина. Мази с аренарином готовили в 1% концентрации с соблюдением асептических условий и общих рекомендаций ГФХ. Приготовленные мази помещали в алюминиевые тубы с лаковым покрытием и сохраняли в течение 1 года при различных температурных условиях (20, 30 и 40°). Активность аренарина в мазах проверяли через определенные промежутки времени, предусмотренные методом «ускоренного старения» при повышенной температуре.

Для исследования активности аренарина в мазах мы разработали метод, который заключался в следующем. 30 г 1% аренариновой мази тщательно растирали в фарфоровой ступке с 60 мл 95% этилового спирта, который добавляли к мази последовательно по 20 мл в три приема и отфильтровывали в колбу. Спирт отгоняли под вакуумом при температуре не выше 40°. К остатку, содержащему аренарин и некоторое количество извлекаемой спиртом основы, прибавляли 3 мл этилового спирта, содержимое колбы габалывали и помещали в холодильник (при температуре 4—5°) на 15—20 мин. При охлаждении происходило расслоение жидкости с образованием застывшего осадка мазевой основы и спиртового раствора аренарина (прозрачной жидкости зеленовато-желтого цвета). Спирторастворимые вещества некоторых мазевых основ полностью выпадают из спирта на холоду, поэтому приходится прибегать к повторному осаждению (на холоду) и фильтрованию. 1 мл основного спиртового экстракта аренарина осторожно отсылали стерильной пипеткой и вносили в пробирку, куда добавляли 4 мл стерильной дистиллированной воды и получали спирто-водный раствор препарата (разведение 1:1000). Дальнейшие разведения делали в пробирках с мясо-пептонным бульоном (МПБ), как указано в табл. 2 (в расчете на 100% извлечение препарата).

Определение биологической активности основного спиртового экстракта аренарина производили в сравнении со стандартным препаратом аренарина, который испытывали параллельно.

## Состав мазевых основ

Мазевая основа	Вспомогательные вещества основ									
	аминобен-толнит	аэросил	вазелин	воск эмульсионный	вода дис-тильная ванная	глицерин	ланолин жидкий	ланолин б/в	масло вей-эслиновое	масло персиковое
I	—	—	10,0	—	—	—	—	—	60,0	—
II	—	3,0	—	—	—	—	47,0	—	50,0	—
III	—	—	—	—	82,0	10,0	—	—	—	—
IV	—	—	100,0	—	—	—	—	—	—	—
V	—	10,0	—	—	—	—	—	—	—	—
VI	—	—	—	—	—	—	—	—	25,0	—
VII	—	—	60,0	—	—	—	—	40,0	—	—
VIII	—	—	—	7,0	62,8	12,5	—	—	7,5	—
IX	20,0	—	—	—	—	—	—	—	—	80,0
X	—	—	65,0	—	—	—	—	—	20,0	—
XI	—	15,0	—	—	—	—	—	—	—	85,0

Мазевая основа	Вспомогательные вещества основ										
	метил-целлюлоза	натрия беноат	инипагин	нипазол	парафин	ПЭГ-400	твин	церезин	асилон-4 или эсилон-5	спирты шерстяного воска	спирты какало-тового жира
I	—	—	—	—	—	—	—	24,0	—	6,0	—
II	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
III	8,0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
IV	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
V	—	—	—	—	—	—	—	—	90,0	—	—
VI	—	—	0,025	0,015	—	12,0	2,0	—	—	—	25,0
VII	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
VIII	—	0,2	—	—	—	—	—	—	—	—	—
IX	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
X	—	—	—	—	5,0	—	—	—	—	10,0	—
XI	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Для контроля активности препарата применяли 18-часовую культуру золотистого стафилококка штамм 209, выращенную на мясо-пептонном агаре, которую в количестве 200 тыс. микробных тел в 1 мл среды добавляли в пробирки с МПБ, содержащим возрастающие разведения препарата. Пробирки встряхивали и помещали в термостат при 37°.

Таблица 2

Схема приготовления разведений аренарина

Количество МПБ, мл	Объем спирто-водного раствора аренарина (разведение 1:1000), мл	Разведение основного спиртового экстракта аренарина, мл
2,0	0,5	1:5 000
2,1	0,4	1:6 250
2,2	0,3	1:8 300
2,25	0,25	1:10 000
2,3	0,2	1:12 500
2,32	0,18	1:15 000
2,35	0,15	1:18 000
2,4	0,1	1:25 000
2,5	0	Контроль

Результаты опытов регистрировали визуально через 18 ч роста культуры в МПБ по максимальному разведению препарата в пробирке, при котором отсутствует видимый рост золотистого стафилококка.

Результаты изучения мазей в процессе хранения приведены в табл. 3.

Как видно из табл. 3, на антимикробную активность аренарина влияют состав мазевых основ и температура хранения мазей. Оптимальным оказалось хранение мазей при температуре 20°. При этой температуре аренарин сохранял активность в течение 1 года в мазях, приготовленных на мазевых основах I, IV, IX и X.

Антимикробная активность 1<sup>0</sup><sub>0</sub> аренариновых мазей на разных мажевых основах при разных температурах и сроках хранения

Мазевая основа	Температура хранения, градусы	Бактериостатическая активность (разведение в тыс) мазей в зависимости от срока хранения, мес					
		1	2	4	6	9	12
I	20	1:20	1:20	1:20	1:20	1:20	1:20
	30	1:20	1:20	1:20	1:20	1:18	1:15
III	20	1:18	1:18	1:15	1:10	1:7	> 1:5
	30	1:18	1:18	1:10	1:7	1:5	1:5
IV	20	1:18	1:18	1:18	1:18	1:18	1:18
	30	1:18	1:18	1:18	1:18	1:10	1:7
V	20	> 1:5	—	—	—	—	—
	30	> 1:5	—	—	—	—	—
VI	20	> 1:5	—	—	—	—	—
	30	> 1:5	—	—	—	—	—
VII	20	1:15	1:10	1:10	1:10	1:5	> 1:5
	30	1:15	1:10	1:10	1:7	> 1:5	—
VIII	20	> 1:5	—	—	—	—	—
	30	> 1:5	—	—	—	—	—
IX	20	1:20	1:20	1:20	1:20	1:20	1:20
	30	1:20	1:20	1:15	1:10	> 1:5	—
X	20	1:18	1:18	1:18	1:18	1:18	1:18
	30	1:18	1:18	1:18	1:18	1:10	1:17
XI	20	> 1:5	—	—	—	—	—
	30	> 1:5	—	—	—	—	—

Таблица 4

Минимальные бактериостатические концентрации аренарина в присутствии вспомогательных веществ

Вспомогательное вещество	Концентрация аренарина (в мкг/мл) и его бактериостатическая активность				
	200	100	40	20	10
Аэросил	+	+	++++	++++	++++
Глицерин	—	—	—	++++	++++
Диметилсульфоксид	—	—	—	+	++++
Диметилформамид	—	—	—	+	++++
Масло вазелиновое	—	—	—	++++	++++
» косточковое	—	—	—	++++	++++
Метилцеллюлоза	—	—	—	++++	++++
Натрия бензоат	+	++	++++	++++	++++
Пентол	—	—	++	++++	++++
Полиэтиленгликоль-400	—	—	—	—	—
Пропиленгликоль	—	—	—	—	—
Твин-80	++++	++++	++++	++++	++++
Церезин	—	—	—	++++	++++
Эсилон-4	++++	++++	++++	++++	++++
Эсилон-5	++++	++++	++++	++++	++++
Этилцелозольв	—	—	—	+	++++
Аренарин	—	—	—	++	+++
Контроль (культура)	++++	—	—	—	—

Примечание. — рост культуры отсутствует; +, ++, +++ — различная степень роста культуры.

Значительно снижалась активность аренарина в мазевых основах VII и III. Остальные мазевые основы в процессе хранения полностью инактивировали препарат. Таким образом, для дальнейшего исследования и хранения нами отобраны мази, приготовленные на мазевых основах I, IV, IX и X.

Очень существенное значение для хранения препарата в мазях имеет температура. Так, хранение мази при температуре 40° приводит к быстрой и полной (в течение первого же месяца) инактивации аренарина в любой мазевой основе, что объясняется инактивирующим действием температуры на препарат. В значительной степени инактивировались мази и при температуре 30°.

С целью выяснения причин, вызывающих инактивацию аренарина в мазях при оптимальной температуре их хранения (20°), нами методом серийных разведений было изучено действие на препарат компонентов, входящих в состав мазевых основ (табл. 4).

В МПБ с препаратом и культурой золотистого стафилококка они добавлялись из расчета 1—2%, т. е. в количествах, в которых они обычно содержатся в мазях. Из 16 изученных веществ 5 резко снижали антимикробную активность аренарина или даже полностью его инактивировали (твин-80, эсилон-4 и эсилон-5, аэросил и натрия бензоат). Все эти компоненты содержатся в мазевых основах и обуславливают инактивацию аренарина.

В заключение мы изучили действие 3 мазей, приготовленных на мазевых основах I, IX и X (не инактивировавших аренарин в течение 1 года хранения), на слизистую оболочку глаза кроликов. Мази закладывали ежедневно 3 раза в день в течение 10 дней на конъюнктиву глаза. Исследования показали полное отсутствие каких-либо побочных реакций (раздражение, аллергизирующее действие и др.) со стороны глаза и его слизистых оболочек. Мази обеспечивали хороший контакт со средами глаза, быстро расплавлились и всасывались, хорошо смешивались со слезной жидкостью, в чем и состояло их преимущество перед предложенной в медицинскую практику 1% аренариновой мазью на вазелиновой основе.

ЛИТЕРАТУРА. 1. Неграш А. К. — В кн.: Фитонциды. Экспериментальные исследования, вопросы теории и практики. Киев, 1975, с. 257—263.

УДК 615.33.015.14.012.6

Т. В. Торгованова, С. А. Жуковская, Н. И. Гельперин

#### НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ПРОБЛЕМЫ РЕГЕНЕРАЦИИ РАСТВОРИТЕЛЕЙ В ПРОИЗВОДСТВЕ АНТИБИОТИКОВ

Всесоюзный научно-исследовательский институт антибиотиков, Москва

Поступила 27/XII 1976 г.

Проблема охраны окружающей среды от загрязнения и одновременного повышения рентабельности основных производств за счет экономии сырья и материалов выдвигает важную задачу по разработке и внедрению эффективных аппаратурно-технологических схем регенерации органических растворителей.

Нomenclатура основных органических растворителей, используемых в действующих производствах антибиотиков, их назначение, расход и наиболее распространенные системы, из которых их регенерируют, представлены в табл. 1. Из табл. 1 видно, что в настоящее время организована регенерация 9 наименований растворителей из двух-четырёхкомпонентных систем.

Основными растворителями, на усовершенствовании процессов регенерации которых прежде всего необходимо сконцентрировать усилия, являются бутилацетат, бутанол и метанол.