

ВСЕСОЮЗНЫЙ СИМПОЗИУМ  
„ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ  
ПОВЕРХНОСТНО-АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ“

*Тезисы докладов*

ЧЕРНОВЦЫ - 1975

Диацильное производное антибиотика с блокированными аминогруппами орнитина (диацетилграмицидин) не оказывает ингибирующего действия на активность дегидрогеназ в препарате мембран и лишь в незначительной степени индуцирует НАДН — феррицианид оксидоредуктазу в протопластах микрококка.

При добавлении грамицидина S к препарату мембран наблюдалось сужение структурного перехода липидов, normally наблюдаемого в интервале температур 10—20°. Термальная денатурация мембран в присутствии грамицидина приводит к исчезновению этого перехода.

Наблюдаемые особенности действия грамицидина S и диацетилграмицидина на мембранные и протопласти бактерий можно объяснить развитием сил дисперсионного взаимодействия между неполярными частями молекул грамицидина S после его соединения с мембранными фосфолипидами через аминогруппы орнитина. Такое взаимодействие может вызвать уплотнение фосфолипидов и в то же время разжижение в других участках мембранных, где скапливаются нейтральные липиды (доля которых от общего количества липидов менее 20%).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Булгакова В. Г., Поляк А. Н. Антибиотики, 1966, № 6, 518.
2. Булгакова В. Г., Силаев А. Б. Микробиология, 1971, 40, 108.
3. Снежкова Л. Г., Рябова И. Д., Мирошников А. И., Иванов В. Т., Овчинников Ю. А. Материалы 3-го Всесоюзного симпозиума по химии пептидов и белков. Киев, 1974, 133.
4. Иванов В. Т. Автореферат докт. дисс., М., 1974.
5. Pache W., Chaikoff D., Hillaby R., Biochim. et biophys. acta, 1972, 255, 358.
6. Островский Д. Н., Булгакова В. Г. и др. Биохимия, в печати, 1975.

#### ВЛИЯНИЕ ПАВ НА ТЕРАПЕВТИЧЕСКУЮ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

И. И. Перцев, Д. И. Дмитриевский, Л. С. Стрельников

Харьковский фармацевтический институт

Ведущее место в арсенале вспомогательных веществ, позволяющих получать лекарства с заданными свойствами, принадлежит поверхностно-активным веществам.

ПАВ могут использоваться не только в роли эмульгаторов, стабилизаторов и загустителей лекарств, но и в роли солюбилизаторов многих лекарственных веществ (гормонов, витаминов, поликлинических противораковых препаратов и др.). Обеспечивая высокую степень дисперсности лекарственных веществ, ПАВ способствуют более быстрой и полной их резорбции. Наконец, ПАВ во многих случаях играют роль смачивающих веществ, понижающих поверхностное натяжение между носителем лекарственных веществ и кожей или слизистой оболочкой, что облегчает диффузию лекарств через ткани.

Резорбция лекарственных веществ из мазей, их терапевтическое действие в значительной степени зависит от типа применяемой ма-

зевой основы, наличия в ней ПАВ, их свойств и концентрации. Подтверждением этому являются обширные исследования, проведенные нами по изучению относительной эффективности мазевых основ различной химической природы как носителей для лекарственных веществ антибиотического действия (бензилпенициллин, тетрациклин, хлортетрациклин, окситетрациклин, эритромицин, неомицин, левомицетин и др.). Мази с местноанестезирующими веществами (новокаином, аnestезином, совкаином, дикаином и тримекаином), приготовленные на эмульсионных основах с использованием ПАВ, значительно лучше в сравнении с гидрофобными и водорастворимыми основами высвобождают инкорпорированные препараты. Данные *in vitro*, полученные хроматографическими методами, хорошо согласуются с данными *in vivo*.

Кроме того, при создании аэрозольных лекарств необходимые свойства лекарственной смеси, помещаемой в аэрозольную упаковку, придаются в большинстве случаев с помощью поверхностно-активных веществ.

Однако при использовании ПАВ в качестве вспомогательных веществ при изготовлении сложных лекарств могут иметь место различные взаимодействия. Анионные и катионные ПАВ, взаимодействуют с лекарственными веществами противоположного заряда. Например, натрий лаурилсульфат и натрий альгинат взаимодействуют с тиаминхлоридом, образуя нерастворимые основания. По той же причине инактивируется стрептомицин сульфат. В результате наличия щелочной реакции мыла несовместимы с лекарственными веществами кислого характера и электролитами вообще. Неионогенные ПАВ взаимодействуют с веществами фенольного характера, многими кислотами и другими веществами. В результате этих взаимодействий активность лекарственных веществ или ослабляется или, наоборот, усиливается.

Наши исследованиями с помощью спектральных методов растворимости, диализа, измерений вязкости и микробиологического метода установлено взаимодействие твин-80, спан-80, оксанола, синтансола, эмульгаторов Т-1 и Т-2 с консервантами (фенол, бензойная, салициловая и сорбиновая кислоты, а также эфиры пара-оксибензойной кислоты), приводящее к ослаблению antimикробной активности этих веществ.

В результате взаимодействия ПАВ с вышеназванными консервантами образуются менее активные комплексные соединения или же консервант распределяется между мицеллярной и немицеллярной фазами в растворах ПАВ, тогда как antimикробная активность обуславливается свободным консервантом или консервантом в водной фазе. Так, для поддержания antimикробной активности эфиров пара-оксибензойной кислоты в 1% растворах твин-80, оксанола и синтансола необходимо увеличить концентрацию консервантов: для метилового эфира — в 2, для пропилового — в 4,5 раза.

Взаимодействие же полиэтиленоксидов с левомицетином, синтомицином, блюмицином и неомицином усиливает активность последних.

Неионогенные ПАВ (твины, синтанол ДС-10, диэтаноламиды, стеарокс и др.) и ВМС (ПВП, ПВС с различным молекулярным весом и др.) использовались нами для получения водных растворов иода.

Показано, что наиболее стабильные растворы, отличающиеся высокой антибактериальной активностью, можно получить, используя ПВП и синтанол ДС-10.

Таким образом, разработка новых и дальнейшее совершенствование уже известных лекарств невозможны без тщательного изучения сложного и многообразного влияния всех факторов, имеющих существенное значение в проявлении терапевтической активности лекарственных препаратов.

## БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПОВЕРХНОСТНО-АКТИВНЫХ СОЛЕЙ ПИПЕРИДИНИЯ

Г. Т. Писько, Н. И. Ганущак, В. С. Буряк

Черновицкий университет

Изучена зависимость биологических свойств N-арилбутенильных производных пиперидина от строения и поверхностной активности.

В острых опытах на животных установлено, что вещества при внутрибрюшинном введении обладают умеренной токсичностью, которая колеблется в пределах от 7 до 245 мг/кг. Наименее токсичными оказались хлоридраты 4-N-пиперидил-1-арилбутенов-2. Введение в бензольное ядро сульфаниламидной группы и остатка но-вокaina значительно снижает токсичность соединений. При переходе к четвертичным соединениям токсичность возрастает.

В ряду N-(арилбутен-2-ил-1)-N-карбалоксиметилпиперидиний хлоридов токсичность определяется длиной алкильного радикала, связанного со сложноэфирной группировкой. Соединения, содержащие эту группировку с нечетным числом углеродных атомов алкильного радикала, менее токсичны, чем соединения с четным числом атомов. Такая закономерность соблюдается для соединений, содержащих от 1 до 6 углеродовых атомов, затем с утяжелением радикала токсичность возрастает. Для бисчетвертичных солей установлено уменьшение токсичности с утяжелением алкильного радикала.

Все изученные соединения, содержащие сложноэфирную группировку, обладают антимикробными свойствами. Некоторые препараты уже в концентрации 0,25 мкг/мл оказывают бактериостатическое действие, а в 0,9 мкг/мг — бактерицидное. Наиболее чувствительны к этой группе препаратов золотистый стафилококк, грибы рода Кандида.

Антимикробная активность соединений возрастает с увеличением длины алкильного радикала. Резкое возрастание активности наблюдается при длине алкильного радикала в 6—7 углеродных ато-