

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

(Окремий відбиток)

2

**ВИДАВНИЦТВО
«ЗДОРОВ'Я»**

1972

УДК 615.31

ЗАСТОСУВАННЯ ПОВЕРХНЕВО-АКТИВНИХ РЕЧОВИН У ФАРМАЦЕВТИЧНІЙ ПРАКТИЦІ

І. М. ПЕРЦЕВ, Г. С. БАШУРА, І. О. МУРАВИОВ, Е. В. ЛАБУНСЬКИЙ

Харківський фармацевтичний інститут

Харківський науково-дослідний хіміко-фармацевтичний інститут,

П'ятигорський фармацевтичний інститут

Поверхнево-активні речовини (ПАР) — це речовини, які здатні знижати поверхневий натяг. Зниження поверхневого натягу в розчинах ПАР супроводжується зростанням їх концентрації в поверхневому шарі розчину і приводить до різкої зміни природи поверхневого розділу. Молекули багатьох ПАР мають асиметричну будову, тому положення таких молекул в поверхневому шарі енергетично найбільш вигідне при умові занурення полярних груп у воду, а вуглеводневих ланцюгів — в повітря або неполярну фазу. При малій концентрації адсорбованих молекул в поверхневому шарі тепловий рух порушує їх орієнтацію і молекули, в основному, лежать в поверхневому шарі; при зростанні концентрації посилюється взаємодія вуглеводневих ланцюгів між собою, що сприяє вертикальній орієнтації молекул, і при насиченні адсорбційного шару створюється можливість утворювати молекулярний частокіл з вертикально розташованих молекул. При сольватації одночасно полярною і неполярною фазами молекули ПАР утворюють адсорбційно-сольватний шар, який має певну механічну міцність. Це дозволяє використовувати ПАР для створення більш стійких дисперсних систем при виробництві різних лікарських форм: емульсій, суспензій, мазей, паст, аерозолей та ін. Але ПАР можуть використовуватись не тільки в ролі стабілізаторів і загусників багатьох ліків, але і в ролі солюбілізаторів лікарських речовин (вітамінів, гормонів, деяких протиракових препаратів та ін.). Забезпечуючи високий ступінь дисперсності лікарських речовин, ПАР сприяють більш швидкій і повній резорбції. Багатьма роботами показано, що присутність ПАР в ліках в певній концентрації значно підвищує їх резорбцію і терапевтичний ефект. У багатьох випадках ПАР відіграють роль змочуючих речовин, знижуючих поверхневий натяг між носієм лікарських речовин і шкірою або слизовою оболонкою, що полегшує дифузію ліків через тканини. Так, наприклад, ПАР підвищують бактеріостатичну дію введених в мазі ртуті амідохлориду, ртуті дихлориду, ртуті окису, антибіотиків, сульфаніламідних препаратів та ін. (70, 71, 82, 104, 120), а дія емульсійної мазі, що містить 2% борної кислоти, еквівалентна вмісту 10% борної кислоти в борному вазеліні (116).

В останні роки, у зв'язку з швидким розвитком виробництва ПАР, вони знаходять все більше застосування в області виготовлення ліків (3, 11, 12, 116).

Класифікація ПАР. В залежності від особливостей хімічної будови і електрохімічної поведінки поверхнево-активні речовини поділяють на іоногенні, амфотерні і неіоногенні.

Іоногенні сполуки у свою чергу ділять на аніоноактивні і катіоноактивні в залежності від того, де знаходиться активна частина молекули — в аніоні чи в катіоні.

До аніоноактивних речовин відносяться лужні й амонієві солі жирних і сульфонових кислот, натрієві солі сульфоефірів нормальних первинних аліфатичних спиртів (алкілсульфати), які увійшли в американську (натрій лаурилсульфат) і німецьку (натрій стеарилсульфат) фармакопеї, а також натрієві солі ефірів сульфоянтарної кислоти (натрій діоктилсульфосукцинат) (61).

Завдяки високим змочуючим і емульгуючим властивостям аніонні ПАР використовуються для одержання стійких лікарських форм з неполярними або аніонними лікарськими речовинами (57).

До катіонних речовин відносять солі четвертинних амонієвих основ (інвертні мила) і четвертинні фосфонієві основи. Однак, відзначаючись високою поверхневою активністю, ця група сполук знаходить обмежене застосування у фармацевтичній практиці через можливу хімічну взаємодію з лікарськими речовинами (95) і наявність подразнюючої дії на шкіру (65). Вони мають бактерицидну дію і можуть застосовуватися як консерванти і дезинфікуючі засоби (48, 65, 79).

Молекули амфотерних поверхнево-активних речовин (білки, лецитини та ін.) мають як аніонні, так і катіонні полярні групи, зв'язані з вуглеводневими групами. Поверхнева активність цих речовин залежить від рН середовища: в кислому середовищі вони виступають як катіоніти, а в лужному — як аніоніти. Їх застосування в практиці обмежується внаслідок легкої ураженості мікроорганізмами.

До неіоногенних ПАР відносять оксигетильні похідні великого ряду органічних сполук (гліцериди високомолекулярних жирних кислот, моноефіри сахарози, неповні ефіри високомолекулярних кислот з багатоатомними спиртами та ін.). Неіоногенні речовини хімічно індиферентні, малочутливі до зміни рН-середовища, стійкі (88), сумісні з великою кількістю лікарських речовин, характеризуються широким діапазоном розчинності. В порівнянні з іншими ПАР вони найбільш індиферентні щодо організму (64, 76, 78, 85, 87, 115).

Зараз найбільш широке застосування одержали твіни, спени, оксигетильовані спирти і кислоти, складні ефіри сахарози і вищих жирних кислот та інші, які прийняті фармакопеями багатьох країн (19, 63, 75).

Однак класифікація ПАР в залежності від хімічної будови недостатньо універсальна. Так, незважаючи на різну хімічну природу, поверхнево-активні речовини можуть бути використані для однакових цілей. М. Х. Глузман для зручності поділив більш як 100 мазевих основ і понад 250 поверхнево-активних речовин на 21 групу з рахунком їх хімічної спорідненості. Але з точки зору найбільш швидкого вибору ПАР для практичної мети зручно користуватися величинами гідрофільно-ліпофільного балансу (ГЛБ).

Гідрофільно-ліпофільний баланс ПАР. Якісна емпірична характеристика ГЛБ була введена в 1949 р. Гріффіном (72) і зараз широко використовується при виборі ПАР з необхідними властивостями з великого числа хімічно споріднених речовин. Згідно з класифікацією Гріффіна кожна ПАР характеризується певним числовим значенням ГЛБ, яке показує взаємне співвідношення гідрофільних і гідрофобних властивостей в молекулі. Це числове значення може змінюватися в межах від 1 до 40. Найменше значення числа ГЛБ, рівне 1,8, має олеїнова кислота, а найбільше (ГЛБ = 40) — натрій лаурил-сульфат. Чим вище значення ГЛБ, тим більша гідрофільність ПАР. Як визначається область застосування ПАР згідно з цією класифікацією, видно з таблиці 1.

Таблиця 1

Числові значення ГЛБ і область застосування ПАР

Число ГЛБ	Область застосування ПАР
1—3	Піногасники
3—8	Емульгатори типу в/о
7—9	Змочуючі речовини
8—16	Емульгатори типу о/в
13—16	Миючі речовини
16—20	Солюбілізатори

Величину гідрофільно-ліпофільного балансу можна визначити методом порівняння серій емульсій (73), який потім був модернізований (107), методом хроматографії (50, 80, 119), з допомогою коефіцієнта розтікання (51, 52), інтерферометра (118) та іншими методами (117).

Гріффін (73) запропонувала число ГЛБ для простих ефірів вираховувати за формулою

$$\text{ГЛБ} = 20 \left(1 - \frac{40}{\kappa\chi} \right), \text{ де}$$

40 — число омилення,

$\kappa\chi$ — кислотне число жирної кислоти. Для ефірів, гідрофільна частина яких складається тільки з окису етилену, справедлива інша формула:

$$\text{ГЛБ} = \frac{E}{5}, \text{ де}$$

E — ваговий процент груп окису етилену. Запропонований також спосіб вирахування чисел ГЛБ за хімічним складом з допомогою так званих групових чисел (60).

У фармацевтичній практиці дуже часто використовують складні суміші ПАР, що пояснюється бажанням не тільки одержати стабільну систему, але і максимальне звільнення лікарських речовин з неї. В цьому випадку значення ГЛБ ПАР визначають шляхом підсумовування значень окремих складових частин. Наприклад, ГЛБ суміші, яка складається з 30% спену 80 ($\text{ГЛБ} = 4,3$) і 70% твіну 80 ($\text{ГЛБ} = 15$), буде:

$$\text{Спен } 80 : 30/100 \cdot 4,3 = 1,3$$

$$\text{Твін } 80 : 70/100 \cdot 15,0 = 10,5$$

$$\text{ГЛБ суміші} = 11,8$$

Значення величин ГЛБ ПАР, які найбільш часто використовуються, наведені в таблиці 2.

ПАР як стабілізатори лікарських форм. Найбільш часто ПАР як стабілізатори використовуються при виготовленні емульсій, суспензій, мазей, аерозолей та інших лікарських форм.

Використання ПАР як стабілізаторів емульсій зумовлено їх здатністю адсорбуватися на межі розділу двох рідин, які не змішуються, і знижувати поверхневий натяг. Відомо, що чим менша величина міжфазного поверхневого натягу, тим більш стійка емульсія.

Однак багато емульгаторів, знижуючи міжфазний поверхневий натяг, не створюють захисної плівки необхідної міцності, яка перешкоджає коалесценції диспергованих часток і надавала б емульсії стійкість. У цьому випадку для одержання більш стійких дисперсних систем використовують комбіновані суміші ПАР, які мають основний емульгатор і невелику кількість емульгатора протилежного типу.

Кінетичні уявлення про стійкість гетерогенних систем, в тому числі і емульсій, були сформульовані в роботах П. А. Ребіндера, Б. В. Дерягіна та ін. (10, 26, 29, 37).

Розглядаючи зв'язок між швидкістю коалесценції емульсій типу о/в і в/о, числом ГЛБ і розчинністю емульгатора в кожній з фаз емульсії, Девіс (60) прийшов до висновку, що число ГЛБ зв'язане з розподілом емульгатора між двома фазами таким співвідношенням:

$$\text{ГЛБ} - 7 = 0,36 \ln \frac{c_v}{c_m}, \text{ де}$$

c_v і c_m — розчинність емульгатора у воді і олії,
 n — ступінь асоціації.

Таблиця 2

Числові значення ГЛБ для деяких ПАР (42—72)

Число ГЛБ	Хімічний склад	Торгова назва
1,8	Сорбітан тріолеат	Спен 85, Арлацель 85
1,8	Олеїнова кислота	
2,1	Сорбітан тристеарат	Спен 65 (Span 65)
3,7	Сорбітан сесквіолеат	Арлацель 83 (Arlacel 83)
3,8	Гліцерин моностеарат	
4,3	Сорбітан моноолеат	Спен 80, Арлацель 80
4,7	Сорбітан моностеарат	Спен 60, Арлацель 60
4,9	Поліоксіетилен(2)стеариловий ефір	Брій 72 (Brij 72)
4,9	Поліоксіетилен(2)олеїловий ефір	Брій 92
5,3	Поліоксіетилен(2)цетиловий ефір	Брій 52
6,7	Сорбітан монопальмітат	Спен 40, Арлацель 40
8,6	Сорбітан монолаурил	Спен 20, Арлацель 20
9,6	Поліоксіетилен(4)сорбітан моностеарат	Твін 61 (Tween 61)
9,7	Поліоксіетилен(4)лауриловий ефір	Брій 30
10,0	Поліоксіетилен(5)сорбітан моноолеат	Твін 81
10,5	Поліоксіетилен(20)сорбітан тристеарат	Твін 65
11,0	Поліоксіетилен(20)сорбітан тріолеат	Твін 85
11,1	Поліоксіетилен(8)стеарат	Мірі 45 (Myrij 45)
11,4	Поліетиленгліколь 400 моноолеат	
11,6	Поліетиленгліколь 400 моностеарат	
12,4	Поліоксіетилен(10)стеариловий ефір	Брій 76
12,4	Поліоксіетилен(20)олеїловий ефір	Брій 96
12,9	Поліоксіетилен(10)цетиловий ефір	Брій 56
13,1	Поліетиленгліколь 400 монолаурил	
13,3	Поліоксіетилен(4)сорбітан монолаурил	Твін 21
14,9	Поліоксіетилен(20)сорбітан моностеарат	Твін 60
15,0	Поліоксіетилен(20)сорбітан моноолеат	Твін 80
15,3	Поліоксіетилен(20)олеїловий ефір	Брій 98
15,3	Поліоксіетилен(20)стеариловий ефір	Брій 78
	Поліоксіетилен(20)сорбітан монопальмітат	Твін 40
15,6	Поліоксіетилен(20)цетиловий ефір	Брій 58
15,7	Поліоксіетилен(20)сорбітан монолаурил	Твін 20
16,7	Поліоксіетилен(40)стеарат	Мірі 52 (Myrij 52S)
16,9	Поліоксіетилен(23)лауриловий ефір	Брій 35
17,9	Поліоксіетилен(50)стеарат	Мірі 53
18,0	Олеат натрію	
20,0	Олеат калію	
40,0	Лаурилсульфат натрію	

Якщо емульгатор переважно розчинний у воді, то число ГЛБ > 7 і, навпаки, якщо емульгатор переважно розчинний в олії, то число ГЛБ < 7 .

У результаті широких досліджень, проведених в останні роки в нашій країні і за кордоном, одержані нові синтетичні високополімерні загущувачі та ПАР з високими емульгуючими властивостями, серед яких найбільш широке застосування для стабілізації лікарських форм знайшли ефіри жирних кислот з сорбітаном (спени), гліцерином (емульгатор Т-2), оксіетильовані сорбітани (твіни), ефіри целюлози, оксіетильні похідні (поліетиленгліколь 400 моностеарат) та ін.

У Харківському науково-дослідному хіміко-фармацевтичному інституті (М. Х. Глузман, Г. С. Башура та ін.) вивчали емульгуючу здатність багатьох поверхнево-активних речовин та їх сумішей; було встановлено, що емульгуюча здатність неіонних ПАР залежить від природи емульгатора і олії, концентрації емульгатора і дисперсійної фази, а також тем-

пературних умов. У результаті були розроблені методи виготовлення емульсій і суспензій за допомогою синтетичних емульгаторів (14, 16, 41).

Порівняльне вивчення можливості виготовлення емульсій при використанні синтетичних емульгаторів і загущувачів (метилцелюлози, ацетилфталілцелюлози, натрій-карбоксиметилцелюлози, твіну 80, поліоксил 40 стеарату та їх деяких сполучень) було проведено Г. А. Вайсманом та ін. (8, 9), які показали можливість виготовлення стійких емульсій з рицинової, мигдалевої олії та вазелінового масла в аптечних умовах, а також вивчили емульгуючу здатність емульгаторів Угрюмова і Т-2 та їх вплив на дисперсійність олій в медичних емульсіях (7).

В інших роботах (64, 78, 113) було показано, що за допомогою таких ПАР, як твіни і спени, вдається приготувати емульсії, що містять не менше 50% води. Ці емульсії добре змиваються, що пояснюється здатністю обертання емульсії типу о/в в емульсію типу в/о (44, 100).

ПАР в ролі посередників-емульгаторів широко використовуються для виготовлення емульсійних мазевих основ і мазей, про що відмічалось нами в попередніх повідомленнях (35, 36). Використовуючи стабілізуючі і емульгуючі властивості ПАР, можна приготувати гідрофільні емульсійні мазі, на базі яких готують багаточисленні прописи, що містять лікарські речовини з різними фізико-хімічними властивостями (66, 110).

При створенні складних мазевих основ приділяють увагу не тільки питанням стабільності, але і питанням консистенції, прилягання її до шкіри, текучості, резорбції, сумарна та взаємозалежна дія яких відбивається на одному з важливих показників якості мазі — її відношенні до шкіри. Це визначення, що виявляється такими термінами як «спорідненість до шкіри», «еудермія», знаходить свій зовнішній відбиток в характері розподілення мазі на поверхні шкіри.

До недавнього часу ступінь «еудермії» висловлювали тільки через органолептичні відчуття. Казали про те, що дана мазь добре або погано втирається (розподіляється) на поверхні шкіри чи слизової оболонки.

В останні роки зроблені вдалі спроби використати значення ГЛБ для оцінки ступеня «еудермії». Виявилось, що краще розподілення на шкірі та слизовій оболонці досягається при значенні ГЛБ 3—7. Ця область оптимального розподілу мазі на шкірі збігається з давно встановленими практикою фактами, які характеризуються значеннями ГЛБ 3—7, і забезпечує найкращу доставку шкірі води та жиру.

Таке спостереження підтверджується тим, що речовини, не схильні розподілятися на поверхні шкіри, стають еудермічними, якщо до них додані речовини, забезпечуючі одержання сумішей з значенням ГЛБ порядку 3—7.

Однак цим не вичерпується вплив систем ГЛБ на якість мазей. Медикаменти в мазах з різними значеннями ГЛБ діють по-різному: ауреоміцин гірше за все діє на стафілококи в мазах з ГЛБ 6,5, еритроміцин має найбільший ефект в мазах з ГЛБ 4,0, оптимум для неоміцину лежить при ГЛБ 9,0, а гексахлорофен в цій області виявляє найменшу дію. Ці властивості регулюються ПАР, а також добавками таких пом'якшувачів, як гліцерин, пропіленгліколь, розчин сорбіту, поліетиленоксид 400, гліфораль та ін. (17, 99).

При виготовленні суспензій найбільш часто використовуються речовини, які спроможні утворювати захисні сольватні шари на поверхні твердих часток, підвищують в'язкість середовища, створюють подвійний електричний шар (10, 25, 38).

Одержання стійких фармацевтичних суспензій — одне з основних технологічних завдань, від якого залежить рівномірний розподіл складових частин при дозуванні і терапевтичний ефект (6, 34, 39).

За допомогою розчинів метилцелюлози, натрій-карбоксиметил-

целюлози (1%), твіну 60 (0,02%) можна одержати достатньо стійкі суспензії сульфадимезину. Стійкість суспензії, як довела А. І. Тенцова (40), залежить від фізико-хімічних властивостей дисперсної фази, дисперсійного середовища і стабілізатора, а також від концентрації емульгатора і ступеня подрібнення часток дисперсної фази.

Для стабілізації суспензії барію сульфату використовуються метилцелюлоза, натрій-карбоксиметилцелюлоза, полівінілпіролідон (45), сульфанований полісахарид (46), аравійська камедь, муцин з льняного насіння та ін.

Стійку 2% суспензію сульфадиметоксину можна одержати при використанні 2% розчину полівінілового спирту і 0,2% твіну 80 як дисперсійне середовище (30). Концентрація твіну 80 впливає на розмір часток, реологічні властивості і фізичну стійкість суспензії (97). Встановлено, що при виготовленні водних суспензій тальку і цинку окису незначна кількість ПАР викликає коагуляцію суспензії, у той час як велика концентрація виявляє диспергуючу дію (108, 109).

У ряді робіт повідомляється про вплив ПАР на якість таблеток і ліків, в тому числі про солюбілізуючі і стабілізуючі властивості твіну 80 на левоміцетин (59), які залежать від рН; поліпшення розчинності таблеток борної кислоти та левоміцетину під впливом натрій-карбоксиметилцелюлози (112); вплив натрій лаурилсульфату, твіну 80, твіну 20 на розпад таблеток з гідрофобними речовинами (56, 81); що при введенні неіоногенних ПАР збільшується текучість кристалів і швидкість руйнування активних інгредієнтів (67).

Для одержання гомогенних і стабільних гетерогенних систем у вигляді медичних аерозолів, до складу яких входять лікарські речовини з різними фізико-хімічними властивостями, необхідно широко використовувати допоміжні речовини, в тому числі і ПАР.

Дослідження, проведені в Харківському науково-дослідному хіміко-фармацевтичному інституті (2, 13, 32), показали, що поверхнево-активні речовини різної природи можуть бути використані як солюбілізатори (твіни, оксіетильовані спирти вовняного воску, оксіетильовані кислоти та інші ПАР з високим значенням ГЛБ), піноутворюючі речовини (дітиленглікольстеарат, тріетаноламінстеарат, емульсійні воски та ін.), емульгатори (синтетичні похідні ланоліну та ін.), для одержання швидко розчинюваних піл, а також для одержання плівок, що мають задовільну еластичність та адгезію (1).

Солюбілізація. Солюбілізація являє великий не тільки теоретичний, але й практичний інтерес, бо відкриває нові можливості використання багатьох лікарських препаратів. Відомо, що розчинність лікарських речовин, особливо у воді, є важливою передумовою їх терапевтичного ефекту. Для підвищення розчинності як посередники для одержання водних розчинів гідрофобних лікарських речовин все частіше використовуються ПАР (47, 98). Як солюбілізатори у фармацевтичній практиці використовуються лише ті ПАР (жироцукри, твіни та ін.), що розкладаються в шлунково-кишковому тракті ліпазою з утворенням індеферентних продуктів розпаду і відносно швидко виводяться з організму (27, 91).

Молекули ПАР при певній концентрації, яка зветься критичною концентрацією міцелоутворення (ККМ), здатні під впливом сил міжмолекулярного притягання з'єднуватися в міцели (84). Відсутність електричного заряду у неіоногенних ПАР сприяє міцелоутворенню, тому у них ККМ значно нижче в порівнянні з іоногенними ПАР. Найбільш ймовірною формою міцел в області міцелярних вагів порядку 45 000—100 000 є сферична, а для більших міцелярних вагів — диски і полички (74, 111).

Міцели мають колоїдні розміри (40—500 Å), містять велику кількість молекул (до 200) і характеризуються об'ємною ємністю, тобто

мають пустоти, які можуть бути заповнені іншими молекулами без порушення термодинамічної стійкості системи. Таким чином, механізм розчинення гідрофобної речовини з допомогою ПАР у водному середовищі можна уявити як проникнення молекул солюбілізатора у внутрішню частину міцели солюбілізатора. Таке розчинення носить назву міцелярної солюбілізації (94).

Механізм солюбілізації органічних речовин неполярного і полярного характеру був установлений рентгенографічними дослідженнями (84).

Крім прямої, відомі випадки і зворотної солюбілізації, яка використовується у фармацевтичній практиці для створення ліків з пролонгованою дією (масляний розчин ціанокобаламіну).

На ступінь солюбілізації можуть впливати температура (33), електроліти (24, 84), природа ПАР, концентрація солюбілізатора та інші фактори. Зокрема, при зайвій кількості поверхнево-активної речовини в розчині його молекули недостатньо гідратуються, а значить здатні утримувати меншу кількість молекул солюбілізатора.

Як солюбілізатори можуть використовуватись іоногенні і неіоногенні ПАР. Для солюбілізації багатьох олеофільних вітамінів, гормональних препаратів та їх замінників, ефірних масел та ін. використовуються твіни (11, 18, 86, 105, 114).

В. П. Гусяков з співробітниками (21, 22), вивчаючи солюбілізацію багатьох лікарських речовин під впливом твінів, з'ясував що розчинність бензойної, саліцилової, ацетилсаліцилової, 5,5-діетилбарбітурової кислот, синтоміцину, рибофлавіну, кодеїну, стрептоциду і сульфацилу зростає в 2—5% розчинах твіну 20, 40, 60 та 80 в 1,2—2,3 рази. Найбільш ефективним солюбілізатором є твін 80. Цими ж авторами встановлено, що розчинність кофеїну і нікотинової кислоти у присутності твінів практично не змінюється, а розчинність глютамінової кислоти знижується.

Вивчаючи можливість використання неіоногенних ПАР та поліетиленоксиду 400 як солюбілізаторів синтоміцину, М. Х. Глузман з співробітниками (23) використали змішаний солюбілізатор (10% спену 80 і 90% твіну 80), який дозволяє значно збільшити концентрацію лікарської речовини у водному розчині. З допомогою малих концентрацій інших ПАР їм вдалося збільшити концентрацію дибазолу та фурациліну.

Т. Трандафілов та ін. (42) з цією ж метою використали твін 80 при виготовленні цілого ряду лікарських форм, в яких містилися різні лікарські речовини.

Наведені приклади показують, що солюбілізація дозволяє значно розширити асортимент ліків, замінити олійні і спиртові розчини ряду цінних лікарських речовин водними, що в свою чергу позбавить медичну практику від таких небезпечних явищ, як емболія, некрози, абсцеси, денатурація білків, збезводнення тканин та ін.

У багатьох роботах (53, 54, 66, 92, 93, 102, 106) з'ясовано, що ПАР інтенсифікують процес екстрагування, в результаті чого значно збільшується вихід лікарських речовин з рослинної сировини. Для цього можуть використовуватись аніоноактивні, катіоноактивні та неіоногенні ПАР. В тих випадках, коли аніоноактивні ПАР можуть взаємодіяти з лікарськими речовинами (наприклад алкалоїдами), використовуються катіоноактивні ПАР. Так, при екстракції водою алкалоїдів з хінної кори, додавання катіоноактивних ПАР в концентрації 0,05% дозволяє збільшити вихід речовин за той же час на 14%. Аналогічне явище спостерігається при екстракції цитизину (28) при додаванні в систему 1% розчину твіну 20. Додавання неіоногенних ПАР (1% розчин твіну 80) при перколяції водою глюкозидів з алое значно підвищує вихід останніх. Особливо підкреслюється підвищення виходу в присутності ПАР ефірних масел (92).

Однак доцільність додавання ПАР з метою інтенсифікації і підви-

щення виходу лікарських речовин при одержанні фітопрепаратів повинна вирішуватись індивідуально в кожному окремому випадку.

При використанні ПАР як допоміжних речовин при виготовленні складних ліків можуть мати місце несумісності. О. Г. Міллер (95) випробував сумісність багатьох аніонних та катіонних ПАР з лікарськими речовинами протилежного заряду. Їм було показано, що натрій лаурилсульфат і натрій алгінат реагує з тіаміну хлоридом, утворюючи нерозчинні солі. З тієї ж причини інактивується стрептоміцину сульфат. В результаті наявності лужної реакції мила несумісні з ліками кислотного характеру і електролітами взагалі.

Неіоногенні ПАР сумісні з великою кількістю лікарських речовин. Однак група ПАР похідних поліетиленгліколю несумісна з фенолом, резорцином, бета-нафтолом, саліциловою кислотою (розрідження) і ефірами пара-оксибензойної кислоти (комплексоутворення з наступним зниженням консервуючого ефекту) (96, 101). Можуть мати місце і інші випадки несумісності ПАР (83).

З цього короткого переліку робіт, який не претендує на вичерпний огляд, видно, що ПАР використовуються у фармацевтичній практиці дуже широко для створення стабільних ліків, які містять найрізноманітніші лікарські речовини.

Само собою зрозуміло, що з розширенням асортименту лікарських препаратів повинен розширюватись і асортимент допоміжних речовин, а також збільшуватися кількість експериментальних робіт по дослідженню можливих меж їх застосування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Агеева М. Г., Макарова И. П., Медицинские аэрозоли, (Тезисы докладов Всесоюзн. научн. конф.), М., 1971, ч. I, 47.—2. Асланьянц А. А., Георгиевский В. П., Башура Г. С., там же, 1971, ч. I, 37.—3. Башура Г. С., Автореферат канд. диссерт., Харьков, 1963.—4. Башура Г. С., Глузман М. Х., Лабунський Е. В., Фармацевтичн. ж., 1969, 1, 40.—5. Бочев Б., Зиколов П., Трандафилов Т., Фармация (София), 1970, 2, 21.—6. Брежнева Н. М., Куприна Н. А., Фармация, 1967, 1, 26.—7. Вайсман Г. А., Ямпольська М. М., Фармацевтичн. ж., 1969, 6, 34.—8. Вайсман Г. А., Озерянська Л. О., Денисов М. Д., Глузман М. Х., Башура Г. С., там же, 1968, 1, 56.—9. Вайсман Г. А., Денисов М. Д., Глузман М. Х., Башура Г. С., там же, 1970, 4, 53.—10. Воюцкий С. С. Коллоидн. ж., 1961, 3, 353.—11. Глузман М. Х., Дашевская Б. И., Мед. пром. СССР, 1962, 3, 15.—12. Глузман М. Х., Фармацевтичн. ж., 1963, 6, 3.—13. Глузман М. Х., Медицинские аэрозоли (Тезисы докладов Всесоюзн. научн. конф.), М., 1971, часть 1, 29.—14. Глузман М. Х., Башура Г. С., Масложировая пром., 1965, 7, 20.—15. Глузман М. Х., Башура Г. С., там же, 1965, 10, 27.—16. Глузман М. Х., Башура Г. С., там же, 1965, 11, 16.—17. Глузман М. Х., Башура Г. С., Аптечное дело, 1966, 2, 24.—18. Глузман М. Х., Чистяков Л. Н., Дашевская Б. И. и др., Фармация, 1968, 4, 11.—19. Государственная фармакопея СССР, изд. X, М., 1968, 719.—20. Грицкова И. А., Панич Р. М., Воюцкий С. С., Успехи химии, 1965, 11, 1969.—21. Гусяков В. П., Лихольот Н. М., Фармацевтичн. ж., 1960, 3, 21.—22. Гусяков В. П., Лихольот Н. М., Кутна І. М., там же, 1967, 3, 34.—23. Дашевская Б. И., Колесова Л. В., Литвиненко А. Л., Глузман М. Х., Фармация, 1970, 6, 26.—24. Демченко П. А., Коллоидн. ж., 1962, 1, 11.—25. Дерягин Б. В., там же, 1961, 3, 361.—26. Дерягин Б. В., Природа молекулярных сил и их значение в науке и практике, «Знание», М., 1956.—27. Жогло Ф. А., Автореферат канд. диссерт., Львов, 1967.—28. Исаев И. и др., Фармация (НРБ), 1970, 3, 17.—29. Кремнев Д. Я., Соскин С. Коллоидн. ж., 1947, 9, 269.—30. Куприна Н. А., Благовидова Ю. А., Книжник А. З., Фармация, 1971, 2, 16.—31. Лабунский Э. В., Автореферат канд. диссерт., Львов, 1970.—32. Лабунский Э. В. и др., Медицинские аэрозоли (Тезисы докладов Всесоюзн. научн. конф.), М., 1971, ч. I, 39.—33. Мизуч К. Г., Лапина Р. А., Хим. наука и пром., 1959, 5, 592.—34. Муравьев И. А., Козьмин В. Д., Труды I Всесоюзного съезда фармацевтов, М., 1970, 605.—35. Перцев І. М., Башура Г. С., Муравйов І. О., Піменов О. А., Фармацевтичн. ж., 1971, № 4, 3.—36. Перцев І. М., Башура Г. С., Муравйов І. О., Піменов О. А., там же, 1971, № 5, 4.—37. Ребиндер П. А., Вступит. стаття к книге В. Клейтона «Эмульсии», М., ИЛ, 1950.—38. Ребиндер П. А., Таубман А. Б., Коллоидн. ж., 1961, 3, 359.—39. Стеблецова Ж. Д., Автореферат канд. диссерт., Львов, 1970.—40. Тенцова А. И., Аптечное дело, 1962, 4, 15.—41. Томашевский В. Ф., Глузман М. Х., Ляшен-

жо С. С. и др., Фармация, 1970, 5, 26.—42. Трандафилов Т., Станева-Стойчева Д., Рецептурен сборник, София, 1969, 39.—43. Шенфельд Н., Неионогенные моющие средства, изд. «Химия», 1965.

44. Allavala N. A., Riegelman S., J. Am. Pharm. Ass. Sci. ed., 1953, 42, 396.—45. Anastasatu C. et al., Farmacia (RPR), 1965, 5, 267.—46. Anderson W., J. Pharm. (Lond.), 1962, 14, 64.—47. Appienhite R. W., Buckley A. P., Nodles W. Z., J. Am. Pharm. Ass., pract. ed., 1954, 15, 164.—48. Aunis M., Prod. pharm., 1947, 2, 488.—49. Barker D. I., Christian J. E., Dekay H. C., J. Am. Pharm. Ass. pract. Pharm. ed., 1956, 17, 527, 601.—50. Becher P., Birkmeier R. L., J. Am. Oil Chem. Soc., 1964, 41, 169.—51. Becher P., J. Soc. Cosmet. Chem., 1966, 11, 325.—52. Pecher P., Amer. Perfumer., 1961, 33, 76.—53. Butler W. J., Wiese G. A., J. Am. Pharm. Ass. Sci. ed., 1953, 42, 382.—54. Cadorniga C. R. et al., Prod. Pharmac., 1957, 12, 441.—55. Cadorniga C. R., Arzozosa A. M., Galenica acta, 1960, 13, 235.—56. Chlodkowska-Granicka B., Krówczyński L., Acta Pol. pharm., 1968, 3, 299.—57. Czetsch-Lindenwald H. et al., Salben Puder, Externa. Berlin, 1950.—58. Czetsch-Lindenwald H., Pharm. Industr., 1959, 21, 50.—59. Dabbis N. A. et al., Pharmazie, 1968, 9, 491.—60. Davies J. T., Proceedings of the Second Int. Congress of Surface Activity, London, 1957, 1, 426.—61. Dispensatory of the U. S. A. 25th Ed., Philadelphia, 1960, 473.—62. Ibid, p. 150.—63. Ibid, p. 1886.—64. Ibid, p. 1088.—65. Domagic G., Dtsch. med. Wschr., 1935, 61, 829.—66. Druce S., Pharm. J., 1950, 164, 135.—67. Duchene D. et al., Ann. pharm. franç., 1970, 4, 289.—68. Febvre P., Robert M.-A., Ann. pharm. franç., 1963, 11, 759.—69. Febvre P. et al., Ann. pharm. franç., 1961, 19, 442.—70. Florestano H. J., Bahler M. E., Jeffries S. F., J. Am. pharm. Ass., Sci. ed., 1956, 45, 538.—71. Frank R., Stark G. J., Pharm. acta helv., 1954, 29, 283.—72. Griffin W. G., J. Soc. Cosmet. Chem., 1949, 1, 311.—73. Idem, Ibid, 1954, 5, 249.—74. Gorkill Y. M., J. Phys. Chem., 1963, 67, 4.—75. Gross H. M., Becher C. H., J. Am. Pharm. Ass. Sci. ed., 1953, 42, 498.—76. Gstirner F., Tata Ph. S., Arch. Pharm. (Weinheim), 1958, 291, 191.—77. Hadgraft J. W., Pharm. J., 1947, 159, 222.—78. Hopper S. S., Helpien H. R., Cole V. V., J. Am. Pharm. Ass. Sci. ed., 1949, 38, 428.—79. Hornung H., Dtsch. med. Wschr., 1936, 62, 1006.—80. Huebner V. N., Anal. Chem., 1962, 34, 488.—81. Ingram J., Lowenthal W., J. Pharm. Sci., 1968, 1, 187.—82. Kedvessy G., Bognar K., Pharm. Zentralh., 1958, 97, 66.—83. Kedvessy G., Regdon-Kiss E., Pharmazie, 1963, 1, 18.—84. Klevens H. B., Chemical Reviews, 1950, 1, 3.—85. Kruesi O. R., von Itallie T. B., Food Res., 1956, 21, 565.—86. Küttel D., Pharm. Zhalle, 1963, 3, 114.—87. Lambert C. F., Miller J. P., Frost D. V., J. Am. Pharm. Ass. Sci. ed., 1956, 45, 685.—88. Lehman H., Crot J., Schweiz. Apoth.-Ztg., 1957, 95, 357.—89. Levy B., Huyck L., J. Am. Pharm. Ass. Sci. ed., 1949, 11, 611.—90. Lichnerová I., Chalabala M., Ceskosl. Farmac., 1970, 8, 296.—91. Maccimescu N., Grigoriw E., Farmacia (RPR), 1962, 11, 657.—92. Mandac M., Strucher M., Lichnerová J., Acta Fac. Pharm. Bohemoslov., 1962, 127.—93. Mary N. J. et al., J. Am. Pharm. Ass. Sci. ed., 1956, 45, 370.—94. McBain M. E. I., Solubilization and Related Phenomena. N. Y., 1955.—95. Miller O. H., J. Am. Pharm. Ass. Pract. ed., 1952, 13, 657.—96. Miywaki G. M., Patel N. K., Kostenbauder H. B., J. Am. Pharm. Ass. Sci. ed., 1959, 48, 315.—97. Moës A., J. pharm. Belg., 1970, 5, 409.—98. Münzel K., Ammann R., Pharm. Acta Helvet., 1956, 31, 140.—99. Münzel K. et al., Scientia pharm., 1969, 1, 55.—100. Newmann H., Miller O. H., J. Am. Pharm. Ass., pract. pharm. ed., 1954, 15, 36.—101. Patel N. K., Kostenbauder H. B., J. Am. Pharm. Ass., Sci. ed., 1958, 47, 289.—102. Perker P. et al., Drug Standards, 1955, 23, 28.—103. Peteanu E., Szanthó E., Béres A., Farmacia (Buc.), 1970, 6, 361.—104. Pfleger R., Knobloch H., Schraufstätten E., Pharmazie, 1950, 5, 145.—105. Regdon-Kiss E., Pharmazie, 1963, 11, 755.—106. Ristic N., Neumovic-Stefanovic, O. J. Arch. Pharm., 1958, 8, 349.—107. Robbers J. E., Bhatia V. N., Pharm. Sci., 1961, 8, 708.—108. Rohdewald P., Sci. pharm., 1969, 4, 273.—109. Idem, Ibid, 1970, 1, 1.—110. Schallen P., Pharm. acta helv., 1959, 34, 229.—111. Schuk M. J. et al., J. Phys. Chem., 1962, 66, 1326.—112. Smazynski T., Krowczyński L., Acta Pol. pharm., 1968, 3, 29.—113. Steiskal J., Ceskoslov. Farmac., 1956, 5, 611.—114. Swavbrick J., J. Pharm. Sci., 1965, 9, 122.—115. Ullmann E., Arch. Pharm. (Weinheim), 1957, 290, 1.—116. Ullmann E., Thoma K., Pharm. Ztg. (Frankfurt), 1959, 104, 1110.—117. Wachs W., Hayano S., Fette-Seifen Austrichmittel, 1962, 11, 1043.—118. Wachs W., Hayano S., Kolloid Ztschrift, 1962, 2, 139.—119. Wachs W., Reusche W., Fette Seifen Austrichmittel, 1960, 9, 803.—120. Wernicke E. A., Arzneimittel-Forsch., 1953, 3, 187.