

# **ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ**

**(Окремий відбиток)**

**5**

**ВИДАВНИЦТВО  
„ЗДОРОВ'Я“**

**1973**

УДК 615.012.1:615.28

## **ПРО ВЗАЄМОДІЮ КОНСЕРВАНТІВ З ПОВЕРХНЕВО-АКТИВНИМИ ТА ВИСОКОМОЛЕКУЛЯРНИМИ РЕЧОВИНАМИ**

*І. М. ПЕРЦЕВ, Г. С. БАШУРА, Д. І. ДМИТРИЄВСЬКИЙ,  
М. К. ПИЛИПЕНКО, Ю. О. САДОВНИЧИЙ*

*Харківський фармацевтичний інститут,  
Харківський науково-дослідний хіміко-фармацевтичний інститут*

Допоміжні речовини використовуються у фармацевтичній практиці при виготовленні багатьох ліків, де вони виступають як емульгатори, солюбілізатори, плівко- та піноутворювачі, диспергатори, інтенсифікатори процесу екстрагування речовин з рослинної сировини та ін. (1, 3, 4, 12). Особливо доцільно їх використовувати при створенні емульсійних мазевих основ (16), які добре звільняють лікарські речовини. Основи цього типу економічно вигідніші, ніж вуглеводневі та жирові (2, 8, 13, 14, 100). Однак багаточисленні дані літератури свідчать про наявність мікробної флори в різних фармацевтичних та косметичних водовмісних препаратах (мазях, кремах, суспензіях, розчинах, сиропах та ін.) для перорального та зовнішнього вживання (23, 39), а також в мазевих основах (6, 56). Як запобіжні заходи для зменшення мікробного забруднення препаратів рекомендується використовувати консерванти різної хімічної природи (18, 39).

У фармацевтичній практиці застосовується значний асортимент антисептичних речовин — консервантів (5, 9, 10, 11, 19, 20, 51). Вони відрізняються хімічними та антимікробними властивостями, фармакологічною індіферентністю, сумісністю з багатьма лікарськими і допоміжними речовинами та стабільністю при зберіганні. Однак застосування неіоногенних ПАР та інших високомолекулярних сполук (ВМС) при виготовленні ліків ускладнило проблему консервування. Численні літературні дані показують, що антимікробна дія консервантів при їх застосуванні разом з макромолекулами допоміжних речовин в лікарських формах дуже часто проявляється не повністю або зовсім зникає (97). У свою чергу недостатнє або неправильне консервування лікарських та косметичних препаратів може призвести до розмноження мікроорганізмів і викликати піодермію (78). Тому в кожному окремому випадку необхідно брати до уваги вплив допоміжних речовин на технологічні властивості лікарської форми та можливі зміни її терапевтичної дії (17).

З'ясування причин інактивації консервуючих засобів у присутності макромолекул допоміжних речовин, а також вивчення й обґрунтування їх використання при виготовленні ліків стало предметом численних досліджень. Мета цього повідомлення — дати короткий огляд робіт, присвячених вивченню взаємодії консервантів з допоміжними матеріалами, оскільки ця проблема має важливе значення у виробництві ліків та косметичних препаратів.

Взаємодія між лікарськими та допоміжними речовинами нами розглядалася раніше (15), що дозволить в даному повідомленні опустити

деякі питання загального характеру, зокрема, утворення «включених» і комплексних сполук, асоціатів міцел, ролі водневого зв'язку у процесі взаємодії між речовинами та ін., що мають місце і в цьому випадку.

Зменшення ефективності дії консервантів в ліках пояснюється взаємодією з макромолекулами ПАР та іншими допоміжними речовинами (30, 84).

Незважаючи на значну кількість праць з даного питання, на нього до цього часу нема єдиної точки зору. Так, одні автори (63) пояснюють розчинні властивості та часткову інактивацію консервантів у присутності поліетилєнглїколів (ПЕГ) та їх похідних утворенням комплексів з допомогою водневих зв'язків (50), інші вважають, що зниження консервуючого ефекту речовин відбувається в результаті міцелярної солюбілізації. На думку третїх (69) не рекомендується розрізняти механїзм утворення комплексів і міцелярної солюбілізації, оскільки обидва ці механїзми входять в широке поняття про процеси взаємодії консервантів та допоміжних речовин.

Концепцію утворення міцел, що стосується інактивації консервантів у присутності ПАР, висунув Александр (21). Виміри виживання *Bacillus coli* при різних експозиціях розчинів фенолу та хлорфенолу у присутності іоногенних ПАР показали, що час виживання мікроорганїзмів був мінімальним при критичній концентрації міцелоутворення (ККМ) ПАР. Подібне явище виявлено і при використанні суміші гексилрезорцинол—мило (32, 40). Це дозволило припустити, що концентрація вище межі ККМ приводить до вкорїнення консерванта в міцелу, а це знижує його бактерицидну активність, викликану зниженням концентрації консерванта у водній фазі. Утворення міцел консервант—ПАР було підтверджено іншими дослідженнями (22, 70, 71). Автори цих робіт (21, 22, 32, 40, 70, 71), незважаючи на відмінність у термінології, додержуються думки, що консервант розподіляється між міцелярною та неміцелярною фазами, а біологічна активність зумовлена речовиною-консервантом, що залишився вільним поза міцелою. Пізніше, за допомогою методу діалїзу, який дозволяє визначити ступінь «зв'язування» консерванта, ця точка зору була підтверджена експериментом (26).

Однак метод діалїзу не розкриває механїзму взаємодії, тому для з'ясування останнього й розпочали роботу японські дослідники (76). Використовуючи неіоногенні ПАР з різною структурою ліпофільної групи та величиною гідрофільно-ліпофільного балансу (ГЛБ), вони знайшли залежність розчинності, а отже, і ступеня інактивації від властивостей ПАР, зокрема від хїмічної структури його ліпофільної групи. Оскільки розчинність парабенів (метилового, етилового, пропілового та бутилового ефірів *n*-гідроксibenзойної кислоти) у водних розчинах ПАР (твін 20 і твін 80) підвищувалася дуже швидко при незначному підвищенні концентрації ПАР, автори висловили припущення, що у водних розчинах неіоногенних ПАР парабени, розчиняючись, переходять у міцелярну фазу. Інактивація парабенів підвищувалася з підвищенням кількості атомів вуглецю складноефірної групи в такому порядку: метил, етил, пропіл та бутіл. Ця робота підтвердила результати раніше проведеного порівняльного дослідження (29) по впливу ПАР на активність гексахлорофену, в якому було показано, що ПАР з різною будовою та ГЛБ не однаково і з різною силою інактивують зазначений консервант.

Результати цих робіт дозволяють зробити висновок, що антибактеріальні властивості консервантів у присутності ПАР та ВМС зумовлені тільки «вільною» речовиною, яка лишається поза міцелою.

**Взаємодія фенолу та його похідних.** Велику кількість робіт, присвячених взаємодії фенолів з ПАР або іншими ВМС, можна умовно поділити на дві групи: роботи по дослідженню зменшення їх активності (33, 53, 59, 67, 82, 83, 93, 94, 96) та по з'ясуванню механїзму взаємодії між вказаними речовинами (29, 44, 57, 64, 68, 76, 81).

Д. Гуттман і Т. Хігучі (57), використовуючи методи фотометричної титриметрії та діалізу, досліджували процеси взаємодії фенолів з ПЕГ, пеліпропіленгліколем (ППГ) та полівінілпіролідом (ПВП), а також вплив на ці процеси концентрації полімерів, температури, спирту та нейтральних солей. Результати досліджень показали, що деякі вивчені системи поводити себе в основному однаково, незважаючи на те, що полімерні речовини відрізнялися структурою. Беручи до уваги уявну незалежність від концентрації полімерів, автори наводять такий порядок реактивності розчинів полімерів відносно фенолу: ППГ 1200, ППГ 750, ПВП, ППГ 400, ПЕГ 6000, ПЕГ 4000, ПЕГ 1500. Додавання нейтральних солей до системи позитивно впливає на взаємодію фенол-полімер. Процес взаємодії фенолу з ПЕГ на відміну від ППГ виявляє незначну температурну залежність. Додавання спирту до системи фенол—ПЕГ 6000 приводить до зниження утворення водонерозчинних маслянистих комплексів. Здатність взаємодіяти залежить від концентрації фенолу і ПАР в системі (57). При низьких концентраціях здатність зв'язуватися відносно невелика, а при ККМ вона раптово підвищується. Це можна, напевне, пояснити перебудовою первісного витягнутого ланцюга в молекулу більш стиснутої конфігурації, що робить її доступнішою та реакційно здатною відносно комплексоутворюючої речовини.

При вивченні реакції водорозчинності ПЕГ (з м. в. від 20 тисяч до кількох мільйонів) в концентрації 0,05—0,3% у присутності фенолу, резорцину та органічних кислот (методом діалізу та визначенням точки помутніння) було встановлено вплив молекул залежно від їх будови та конфігурації (41).

Методами візуального та фотометрично-турбідиметричного титрування були проведені дослідження розчинності ПЕГ, ППГ, ПВП та МЦ при взаємодії з фенолом, пірогалолом, резорцином, таніновою кислотою та ін., а також останньої при взаємодії з поліоксіетиленовими ефірами, поліоксіетиленмоностеаратами та полісорбатами (67). Оскільки було встановлено, що танінова кислота виявляє сильну взаємодію з неіонними гідрофільними полімерами, автори вказують на необхідність враховувати можливий вплив її на стабільність фармацевтичних препаратів, що містять неіоногенні гідрофільні полімери, а також на можливу несумісність таніну та ПАР у прописах, що містять стабілізатори або солюбілізатори. Зниження концентрації останніх в результаті взаємодії може призвести до кінцевого розпаду деяких фармацевтичних продуктів. За винятком повного розшарування системи, єдиним шляхом подолання цих несумісностей є додавання надлишку ПАР (75). Оптимально ефекtywне консервування системи настає при мінімальному відношенні фенолу до ПАР (22).

Х. Ансел (25), використовуючи гемолітичний метод, описав новий підхід в оцінці взаємодії фенолів з ПЕГ. Він визначив вплив ПЕГ на реакцію еритроцитів крові кроля щодо гемолітичної активності фенолу, *m*-крезолу та *n*-хлорфенолу. При контакті з кожним з цих консервантів ПЕГ був здатним попереджати гемоліз. Полімери з високою молекулярною вагою виявилися ефективнішими комплексоутворюючими речовинами, ніж полімери нижчого ступеня полімеризації. Взаємодія фенолів з ПЕГ посилювалася в присутності натрію хлориду.

Б. Кабаді та Е. Хаммерлунд (68) провели дослідження щодо встановлення загальної природи взаємодії між фенолами та ПЕГ. Використовуючи метод діалізу, автори не змогли одержати кореляції між силою взаємодії фенолів і підвищенням їх кислотності (при збільшенні кількості гідроксильних груп у фенольному ядрі). Ступінь взаємодії фенолів з ПЕГ знижувався при збільшенні кількості ОН груп в молекулі. У зв'язку з цим можна припустити, що не всі —ОН групи фенолів прямо беруть участь в утворенні комплексів або що на процес комплексоутворення впливає ступінь гідратації фенолів.



Мікробіологічні дослідження (93) показали, що хімічні властивості ПАР мають менше значення для зниження антибактеріальної активності, ніж фізико-хімічні властивості фенолів. Для дослідження характеру зв'язування фенолів ПЕГ-стеаратами використовували рівноважний діаліз, зміну спектрів в УФ області спектра та реакції осадження (94). Фенол, крезол, *о*-хлор-*м*-крезол і тимол виявляють до ПЕГ-400-стеарату якнайбільшу, до ПЕГ-900-стеарату середню і до ПЕГ-2200-стеарату найменшу тенденцію до зв'язування. Винятком у цій закономірності був *п*-хлор-*м*-ксиленол, який найкраще зв'язувався з ПЕГ-900-стеаратом, та гексахлорофен, що мав найбільшу спорідненість з ПЕГ-2200-стеаратом. З підвищенням ліпофільності фенолів (вираженої часом розчинності у воді та коефіцієнтом розподілу в системі складний ефір — децилолеїнова кислота — вода) підвищується їх інгібіція похідними ПЕГ. Так, наприклад, фенол (розчинність у воді 8,5%, коефіцієнт розподілу 6,7), порівняно мало втрачає свою активність, у той час як гексахлорофен (розчинність у воді 0,0014%, коефіцієнт розподілу 1300) зазнає сильної інгібіції.

В іншій роботі (96) показано, що взаємодію фенолів з ПЕГ-стеаратами слід пояснювати двома взаємозв'язаними процесами. Спочатку утворюється водневий зв'язок між фенольним гідроксилом та ефірним киснем ПЕГ, який приводить до осадження комплексу, потім настає процес розчинення ліпофілізованого фенольного комплексу. Зменшення антибактеріальної активності консерванта пов'язано з другим реакційним процесом, коли консервант з водної фази попадає у гідрофобне ядро міцели ПАР. Оскільки зменшення активності фенолів залежить від величини розподілу їх між міцелярною та водною фазами, були розраховані при певних умовах втрата активності і необхідна кількість речовини для її компенсації.

Є повідомлення про те, що підвищення температури емульсійних систем також може призвести до часткової інактивації консерванта за рахунок міграції молекул з проміжної фази у масляну, де вони не можуть проявити свою активність у повній мірі (59). Була висловлена гіпотеза про те, що антибактеріальна речовина з величиною константи менше 1,0, але близька до неї при широкому діапазоні температури буде ймовірно ідеальною для консервування продуктів, які являють собою дисперсії типу о/в.

На основі того, що активність консерванта зв'язана з вільною концентрацією речовини у воді, запропоновані математичні моделі для вирахування концентрації фенольних консервантів емульсійних систем типу о/в (33). На неї впливає загальна концентрація консерванта в емульсії, коефіцієнти розподілу консерванта о/в, відношення олії до води та концентрація емульгатора.

**Взаємодія органічних кислот та їх похідних.** Бензойна кислота та її похідні взаємодіють з багатьма лікарськими (60, 61) та допоміжними речовинами (37, 62, 64). Природа і положення радикалів виявляють виражений вплив на відносну комплексоутворюючу здатність зазначених речовин (62). Порівнюючи бензойну кислоту з її похідними, слід відзначити, що кислота є самою слабкою комплексоутворюючою речовиною. Так, в 1% розчині ПВП у вигляді комплексу знаходиться всього 11,5% кислоти. Введення гідроксильного радикалу в орто-положення підвищує її здатність до утворення комплексів. Саліцилової кислоти у вигляді комплексів з ПВП у тій самій концентрації знаходиться до 18%, а зміщення —ОН групи в мета- або пара-положення дозволяє одержати до 30% речовини у зв'язаному стані. Введення аміногрупи в пара-положення знижує здатність до утворення комплексів (18,7%), що пояснюється більш слабкою електрофільною природою водню аміногрупи в порівнянні з воднем гідроксилу, що в свою чергу приводить до утворення більш слабого водневого зв'язування. Однак присутність

кислих воднів не є обов'язковою умовою для утворення комплексів. Так, наприклад, лимонна кислота не взаємодіє з ПВП, що можна пояснити її високою гідрофільною природою.

При вивченні взаємодії пара-, мета- та орто-гідроксибензойної кислоти з полі-N-вініл-5-метил-2-оксазолідоном (ПВМО або Davlex 130) методом діалізу були одержані такі ж результати (38). Однак *n*-аміносаліцилова кислота проявляла понижену тенденцію до утворення комплексів порівняно з *n*-амінобензойною кислотою. Естерифікація карбоксильної групи (етиловий ефір *n*-амінобензойної кислоти) знижує здатність молекули до утворення комплексів. Ще слабше з ПВМО зв'язується гідрохлорид β-діетиламіноетилового ефіру *n*-амінобензойної кислоти (новокаїн), незважаючи на наявність аміногрупи в пара-положенні по відношенню до карбоксіефірного угруповання, що можна пояснити стеричною перепорою в ланцюзі складного ефіру.

Спектрофотометричним аналізом (72) було встановлено наявність комплексів між саліциловою й ацетилсаліциловою (після алкоголізу) кислотами та ПЕГ з різним ступенем полімеризації. При взаємодії беруть участь фенольна гідроксильна група кислоти та ефірна група ПЕГ.

В іншій роботі (86) методом розчинності досліджувалася взаємодія метил-, пропіл- та бутилпарабенів з ПЕГ 4000. Взаємодія ПЕГ—парабен підвищувалася з підвищення температури, у той час як утворення комплексів з твіном 80 знижувалося з підвищенням температури. Останнє пояснюється зниженням асоціації парабенів з полімером у зв'язку з послабленням сили притягання між молекулами. Нагрівання таких систем приводить до підвищення обертання вуглецевих одиниць зв'язку складних ефірів у молекулах твіну 80 та парабенів (34). У цих випадках зв'язування водню і кисню буде стерично та статично менш сприятливим. Якщо фенол та *n*-хлорфенол, що не мають ефірного зв'язку, не виявляють температурної залежності, то бутил-*n*-гідроксибензоат виявив максимальну залежність від температури. Підвищення взаємодії між парабенами та ПЕГ при підвищенні температури пояснюється відсутністю стеричних перепон при утворенні комплексу парабен—ПЕГ, а також зниженням розчинності полімеру, що забезпечує більшу кількість місць для утворення водневих зв'язків в парабен—полімері.

За допомогою рівноважного діалізу дослідники вивчили (87) взаємодію між бензойною кислотою, амінохлор- і гідроксибензойними кислотами і твіном 80 та цетомакроголом 1000. Усі вивчені речовини виявили зв'язок поліефірного типу з ПАР. Ступінь взаємодії між речовинами та макромолекулами залежала від типу функціональної групи та її положення в молекулі. *o*-Гідроксибензойна кислота виявила найбільшу тенденцію зв'язування з твіном 80. Це, напевне, пояснюється здатністю орто-ізомера протонізуватися, що в свою чергу підвищує спорідненість до молекул полімерів. *n*-Гідроксибензойна кислота проявляє сильнішу тенденцію до зв'язування, ніж мета-ізомер. Це могло бути внаслідок того, що мета-гідроксибензойна кислота кисліша, ніж пара-гідроксибензойна. Хлорбензойні кислоти виявили більшу спорідненість за макромолекулами, ніж бензойна кислота. Електронне віддалення хлору у хлорбензойних кислотах підвищує їх протонодонорні властивості, робить їх реактивнішими з твіном 80 та цетомакроголом 1000. *o*-Ізомери виявляють меншу тенденцію взаємодії з макромолекулами у порівнянні з мета- та пара-ізомерами, що не погоджується з результатами, одержаними при дослідженні *o*-гідрокси- та *o*-амінобензойних кислот. Це пояснюється тим, що *o*-хлорбензойна кислота стерично менш здатна до водневого зв'язування з неіонними ПАР завдяки великому розмірові атома хлору. У той же час *n*-хлорбензойна кислота з меншою стеричною перепорою виявила максимальну спорідненість з обома ПАР.

Природа взаємодії цих речовин з'ясована неповністю. Припускається міцелярна солюбілізація кислотних сполук (54), або утворення моле-

кулярних комплексів поліефірного типу (64). Неіонна міцела ПАР (34) створює ідеальні умови для асоціації з ароматичними кислотами при умові утворення водневих зв'язків та гідрофобної взаємодії.

Незалежно від природи цих взаємодій багато дослідників прийшло до висновку, що активність консервантів може бути змінена завдяки зв'язуванню їх ПАР (36, 65, 73, 79, 88) і залежить від концентрації вільного консерванта у водній фазі. Вони пропонують раніше прийняті терміни вираження концентрації вільного консерванта в системі — коефіцієнт розподілу консерванта між міцелами та водою, а також відношення загальної концентрації консерванта до вільної його кількості у воді замінити більш придатним — вираженням ступеня насиченості консервантом водної фази, як функції насичення всієї системи (79).

Використання УФ та ЯМР спектроскопії (46) для вивчення розчинності бензойної кислоти неіоногенними ПАР дало доказ, що речовина локалізується в місці зчленування вуглеводневого ядра міцели з поліоксіетиленовим ланцюгом полісадного шару. Це підтверджує гіпотезу, висунуту раніше цими ж авторами на основі потенціометричних досліджень (47).

Вивчаючи взаємодію ефірів *n*-оксибензойної кислоти з твіном 80, дослідники (85) дали кількісну оцінку ступеня взаємодії цих речовин. Одержані експериментальні дані дозволяють вирахувати кількість консерванта, яку слід додавати до системи, що містить воду, та відому концентрацію твіну 80, щоб одержати бажану концентрацію незв'язаного консерванта.

Протигрибкова активність парабенів у присутності твіну 20 знижується з підвищенням концентрації ПАР в розчині (28). У цьому випадку по мірі зростання кількості атомів вуглецю в ефірній групі парабену (метил → етил → пропіл → бутил) дія твіну 20 на антигрибкову активність консерванта посилюється. Твін 20 і твін 80 в однаковій концентрації виявляють різну дію на одні і ті ж ефіри *n*-гідроксибензойної кислоти. Вважають, що ПАР з різною хімічною будовою виявляють різну інактивуючу дію. Однак різниця у тенденціях до комплексоутворення різних твінів не дуже значна (24). При вивченні утворення комплексів між кислими сполуками і твінами, що різняться за змістом залишків жирних кислот (монолаурат, монопальмітат, моноолеат і моностеарат), було виявлено вплив позиції полярних груп на здатність сполук до утворення комплексів. У серії гідроксибензойних кислот орто-ізомер має найсильнішу тенденцію до комплексоутворення, за ним йдуть пара- та мета-ізомери. Утворення комплексів прямо залежить від концентрації твінів.

В. Тіллман і Р. Курамото (95) вивчали можливість комплексоутворення МЦ з консервантами: метил-, пропіл- та бутилпарабенів, а для визначення впливу на взаємодію деяких функціональних груп використали *n*-гідроксибензойну, *n*-амінобензойну кислоти та етиламінобензоат. Дослідження показали, що ступінь взаємодії МЦ і досліджуваних речовин був різним і зменшувався в такому порядку: *n*-гідроксибензойна, *n*-амінобензойна кислоти, метилпарабен, бутилпарабен. З етиламінобензоатом такої взаємодії автори не спостерігали.

Інші дослідники (80) застосовували методи діалізу та розчинення для вивчення взаємодії у водних розчинах між метиловим і пропіловим ефірами *n*-гідроксибензойної кислоти та гідрофільними полімерами: ПЕГ 4000, ПВП, МЦ, КМЦ, желатиною і трагакантом. Зазначені консерванти взаємодіяли з ПЕГ, МЦ, ПВП та желатиною. Однак сила взаємодії була значно менша, ніж з неіонними ПАР. З досліджених полімерів найбільше зв'язування парабенів виявив ПВП, а найслабше — желатина. Взаємодія в останньому випадку може бути пояснена наявністю в желатині амідних груп. Взаємодія не спостерігалася з КМЦ і трагакантом. Це дозволило авторам зробити висновок про те, що досліджувані



речовини можуть застосовуватись як консерванти у водних системах, що містять ці полімери.

Методом розчинності (55) було знайдено утворення комплексів бензойної, саліцилової, *n*- та *m*-гідроксибензойної, *n*-амінобензойної кислот, метил- та етил-*n*-гідроксибензоатом, етил-*n*-аміногідроксибензоатом та пропіл-*n*-гідроксибензоатом з картопляним крохмалем. Припустимий механізм взаємодії — комбінація утворення «включених» сполук з залученням інших сил (водневий зв'язок, диполь — дипольна взаємодія). В іншій роботі (74) відзначено, що амілопектин дуже мало взаємодіє з бензойною, *n*-оксибензойною та сорбіною кислотами, тоді як амілоза з зазначеними речовинами утворює комплекси.

Й. Лах та інші (60) експериментально довели існування комплексів, утворених *n*-амінобензойною, *n*-гідроксибензойною, *m*-гідроксибензойною, *n*-аміносаліциловою та ацетилсаліциловою кислотами з диметилсечовиною.

З допомогою виміру в'язкості була вивчена взаємодія бензойної кислоти та серій гідрокси-, аміно-, хлор- і нітробензойних кислот з ПАР четвертинно-амонієвого типу (99). Виявилось, що тільки саліцилова кислота взаємодіє з катіонним ПАР. При цьому в'язкість системи збільшується із збільшенням концентрації кислоти і досягає максимуму при насиченні розчину ПАР саліциловою кислотою. Зміни в'язкості не спостерігалося з орто-, мета- та пара-ізомерами аміно-, хлоро- та нітрозаміщених бензойної кислоти. Додавання натрію лаурилсульфату та цетомакрогону 1000 не приводило до зміни в'язкості. В'язкість системи не змінювалася і від зміни рН середовища.

Встановлена також взаємодія сорбінової кислоти з різними неіонними макромолекулами (7, 31, 35, 43, 66, 82, 83, 91). Так, наприклад, твін 80 і мірі 52 взаємодіють з сорбіною кислотою в більшій мірі, ніж ПЕГ 4000, ПЕГ 6000 та плуронік Ф-68. При порівняльній оцінці ефективності консервантів (пропілпарабену, метилпарабену та сорбінової кислоти) у присутності твіну 80 (98) було знайдено, що сорбінова кислота слабо взаємодіяла з ПАР. При незначній концентрації твіну 80 (0,25—0,5%) пропілпарабен виявив найбільшу ефективність, а при вищій концентрації полімеру (1,2 та 5%) найефективнішою була сорбінова кислота. Консервуючий ефект сорбінової кислоти пояснюється тим, що ненасичена жирна кислота ( $\text{CH}_3\text{—CH=CH—CH=CH—COOH}$ ) гальмує ензимну дегідрогіназну систему грибків (77), відповідальну за життєво важливий процес їх росту та виживання.

Чимало авторів (52, 90) проводило дослідження ефективності консервантів, що відносяться до четвертинних амонієвих сполук, у присутності неіонних макромолекул. Так, Х. Ріттер (90) відзначив, що твін 80 здатний нейтралізувати бактерицидну дію цетилпіридинію хлориду на туберкульозну паличку. М. Барр і Л. Тісе (31), досліджуючи активність семи четвертинних амонієвих сполук у присутності 5% розчину поліоксіетилен-20-сорбітанмоностеарату, знайшли, що ефективним є тільки бензалконію хлорид в концентрації 0,1%. Інші дослідники (45) показали, що цетилпіридинію хлорид найкраще взаємодіє з твіном 80. При 1% концентрації твіну 80 приблизно 95% консерванта знаходиться у зв'язаному стані. Навіть при 0,1% концентрації твіну 80 інактивація цетилпіридинію хлориду відбувається до 60%. Менше бензалконію хлорид взаємодіє з ПАР. При 1% концентрації твіну 80 приблизно 50% консерванта знаходиться у зв'язаному стані. МЦ виявляє інгібіруючу дію щодо цетилпіридинію хлориду і не взаємодіє з бензалконію хлоридом. Обидва консерванти не виявили помітної взаємодії з ПВП. Плуронік 162 і тритон X-100 проявили здатність до інактивації четвертинних амонієвих сполук подібно твіну 80.

П. Ейзман з співавторами (49) повідомили, що бактерицидну активність хлорбутанолу, *n*-гідроксибензоату та бензалконію хлориду ней-



тралізує присутність трагаканту. Така ж дія, але в меншій мірі спостерігалася і в мертіолату. Активність четвертинних амонієвих солей здатний знижувати також агар (48, 58, 92). Це дозволяє зробити висновок, що тест на агарових пластинках не зовсім придатний для оцінки ефективності консервантів цього класу.

Дані про інактивацію консервантів у присутності ПАР та інших високомолекулярних речовин мають важливе значення для фармацевтичної промисловості, оскільки ці речовини дуже часто використовуються разом при виготовленні лікарських та косметичних препаратів. Крім того, цитовані в повідомленні роботи дозволяють зробити такі висновки:

1. При сполученні у лікарських та косметичних препаратах консервантів з багатьма допоміжними речовинами (ПАР, ВМС) відбувається взаємодія, яка призводить до значного зменшення антибактеріальних властивостей консервантів.

2. Зниження активності консервантів у присутності ПАР та ВМС пояснюється утворенням комплексних сполук, міцелярною солюбілізацією та іншими процесами. На силу взаємодії між молекулами можуть виявляти вплив хімічна природа, концентрація полімеру та консерванта, температура середовища, різні добавки та інші фактори.

3. Ефективність консерванта в системі залежить, в першу чергу, від його концентрації у водній фазі.

4. Для забезпечення належної якості лікарських та косметичних препаратів при їх виробництві необхідно брати до уваги вплив допоміжних речовин на антибактеріальні властивості консерванта.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Башура Г. С., Автореферат доктор. диссерт., Тбилиси, 1971.—2. Башура Г. С., Глузман М. Х., Лабунський Е. В., Фармацевтичний журнал, 1964, № 1, 40.—3. Глузман М. Х., Дашевская Б. И., Мед. промышл. СССР, 1962, № 3, 15.—4. Глузман М. Х., Фармацевтичний журнал, 1963, № 6, 3.—5. Зеликсон Ю. И., Кондратьева Т. С., Аптечное дело, 1963, № 2, 35.—6. Иванова Л. А., Фармация, 1971, № 2, 57.—7. Коваленко Л. И., Иванова Л. А., Фармацевтичний журнал, 1971, № 3, 69.—8. Кутумова Е. Н., Материалы 2-й Всес. конференции фармацевтов, М., 1961, 161.—9. Луцет П. Г., Автореферат канд. диссерт., Одесса, 1950.—10. Мартынова В. А., Автореферат канд. диссерт., М., 1958.—11. Муравьев И. А., Технология лекарств, М., «Медицина», 1971, 518.—12. Перцев И. М., Башура Г. С., Муравйов І. О., Лабунський Е. В., Фармацевтичний журнал, 1972, № 2, 5.—13. Перцев И. М., Башура Г. С., Сало Д. П., Муравйов І. О., Пименов О. Х., там же, 1972, № 3, 18.—14. Перцев И. М., Башура Г. С., Сало Д. П., Муравйов І. О., Пименов О. Х., там же, 1972, № 6, 15.—15. Перцев И. М., Башура Г. С., Алюшин М. Т., Дмитриевский Д. И., Фармация, 1973, № 5.—16. Сало Д. П., Овчаренко Ф. Д., Круглицкий Н. Н., Высокодисперсные минералы в фармации и медицине, Киев, «Наукова думка», 1969.—17. Сенов П. Л., Тенцова А. И., Ажгихин И. С., Фармация, 1971, № 2, 3.—18. Чайковская М. А., Автореферат канд. диссерт., Львов, 1968.—19. Чайковська М. А., Фармацевтичний журнал, 1964, № 4, 34.—20. Adamski R., Kedzia W., Farm. pol., 1967, 23, 397.—21. Alexander A. E., Trim A. R., Proc. Roy. Soc. (London), 1946, 113B, 220.—22. Allawala N. A., Riegelman S., J. Amer. Pharm. Assoc., Sci. Ed., 1953, 42, 267, 396.—23. Allwood M. C., Manufact. Chem. and Aerosol News, 1971, 42, 50, 52.—24. Ahsan S. S., Blaug S. M., Drug Standards, 1960, 28, 95.—25. Ansel H. C., J. Pharm. Sci., 1965, 54, 1159.—26. Aoki M. et al., Yakuzai-gaku Zasshi, 1958, 18, 174. (Цит. за Matsumoto M., Aoki M., No. 76).—27. Aoki M. et al., J. Pharm. Soc. Japan, 1956, 76, 930. (Цит. за Pisano F. D., Kostenbauder H. B., No. 88).—28. Aoki M. et al., Yakugaku Zasshi, 1956, 76, 939. (Цит. за Matsumoto M., Aoki M., No. 76).—29. Aoki M. et al., ibid, 1957, 77, 1071 (Цит. за Matsumoto M., Aoki M., No. 76).—30. Ashworth R. W., Heard D. D., J. Pharm. Pharmacol., 1966, 18, 98.—31. Barr M., Tice L. F., J. Pharm. Sci., 1957, 46, 445.—32. Bean H. S., Berry H., J. Pharm. Pharmacol., 1950, 2, 484.—33. Bean H. S., Konning G. H., Malcolm S. A., Ibid., 1969, 21, 173.—34. Beckett A. H., Robinson A. E., Soap, Parfumery, Cosmetics, 1958, 31, 454.—35. Blaug S. M., Ahsan S. S., J. Pharm. Sci., 1961, 50, 441.—36. Blaug S. M., Ahsan S. S., Ibid, 1961, 51, 138.—37. Blaug S. M., Ebersman D. S., ibid., 1964, 53, 35.—38. Blaug S. M., Rich A. G., ibid., 1965, 54, 30.—39. Boehm E. E., Maddox D. N., Manuf. Chem. and Aerosol News, 1972,

- 43, 21.—40. Briggs A., Berry H., Pharm. Pharmacol., 1956, 8, 1143.—  
41. Chakravaty D. C., Lach J. L., Drug Standards, 1951, 1, 6.—42. Chakra-  
vaty D., Lach J. L., Blaug S. M., *ibid*, 1957, 25, 135.—43. Charles R. D.,  
Carter P. J., J. Soc. Cosmetic Chemists., 1959, 10, 383.—44. Colwell C. E.,  
Livengood S. M., *ibid*, 1962, 13, 201.—45. Deluca P. P., Kostenban-  
der H. B., J. Amer. Pharm. Assoc., Sci. Ed., 1960, 49, 430.—46. Donbrow M.,  
Rhoders C. T., J. Pharm. Pharmacol., 1966, 18, 424.—47. *Idem*, *ibid*, 1965, 17,  
258.—48. Earl A. E. et al., J. Pharmacol., Exptl. Therap., 1955, 115, 55.—  
49. Eisman P. C. et al., J. Amer. Pharm. Assoc., Sci. Ed., 1957, 46, 144.—  
50. Evans V. P., J. Pharm. Pharmacol., 1964, 16, 323.—51. Foster J., Manuf.  
Chem. and Aerosol News, 1965, 5, 45.—52. Gershenfeld L., Stedman R. L.,  
Amer. J. Pharm., 1946, 118, 320.—53. Godstein A. W., J. Amer. Pharm. Assoc.,  
Pract. Pharm. Ed., 1952, 13, 250.—54. Goodhart F. W., Martin A. N., J. Pharm.  
Sci., 1962, 51, 50.—55. Goudan M. W., Guth E. P., *ibid*, 1965, 54, 298.—  
56. Gruntova Z., Thurzova S., Cs. farm., 1971, 20, 269.—57. Guttman D.,  
Higuchi T., J. Amer. Pharm. Assoc., Sci. Ed., 1956, 45, 659.—58. Hanzlich P. J.,  
J. Pharmacol. Exptl. Therap., 1929, 35, 363.—59. Heman-Ackan S. M., Kon-  
ning G. H., J. Pharm. Pharmacol., 1967, 19, 189.—60. Higuchi T., Lach J. L.,  
J. Amer. Pharm. Assoc., Sci. Ed., 1953, 42, 138.—61. *Idem*, *ibid*, 1954, 43, 527.—  
62. Higuchi T., Kuramoto R., *ibid*, 1954, 43, 398.—63. Higuchi T.,  
Lach J. L., *ibid*, 1954, 43, 349.—64. Higuchi T., Lach J. L., *ibid*, 1954, 43,  
465.—65. Hugo W. B., Newton J. M., J. Pharm. Pharmacol., 1954, 6, 816.—  
66. Jonescu Stoian P. et al., Rarmacia (RSR), 1970, (suppl.), 18, 705.—  
67. Kabadi B. N., Hammarlund E. R., J. Pharm. Sci., 1966, 55, 1069.—  
68. *Idem*, *ibid*, 1966, 55, 1072.—69. Kostenbauder H. B., Developments in  
Industrial Microbiology, 1962, 3, 286.—70. Kostenbauder H. B. et al., J. Amer.  
Pharm. Assoc., Sci. Ed., 1958, 47, 289.—71. *Idem*, *ibid*, 1959, 48, 310, 315.—72. Lang  
Rainer, Prap. Pharm., 1969, 5, 209, 212.—73. Levy G., Reuning R. H.,  
J. Pharm. Sci., 1964, 53, 1471.—74. Mansour Z., Guth E. P., *ibid*, 1968, 57,  
404.—75. Marcus D., Drug Cosmetic Ind., 1956, 79, 457.—76. Matsumoto M.,  
Aoki M., Chem. Pharm. Bull., 1962, 4, 251.—77. Melnick D., Zuckmann F. H.,  
Gooding C. M., Food Research, 1954, 19, 44, (Lit. za Blaug S. M.,  
Ahsan S. S., N. 35).—78. Meyer-Rohn J., Fette, Seifen Austriebmittel, 1967, 7,  
536.—79. Mitchell A. G., Brown K. F., J. Pharm. Pharmacol., 1966, 18, 115.—  
80. Miyawaki G. M., Patel N. K., Kostenbauden H. B., J. Amer. Pharm.  
Assoc., Sci. Ed., 1959, 48, 315.—81. Mulley B. S., Metcalf A. D., J. Pharm.  
Pharmacol., 1956, 8, 774.—82. Navarre M. G., J. Soc. Cosmetic Chemists, 1957, 8,  
68.—83. Navarre M. G., Beiley H. E., *ibid*, 1956, 7, 427.—84. Navarre M. G.,  
Am. Perfum. Arom., 1959, 1, 31.—85. Patel N. K., Kostenbauder H. B.,  
J. Amer. Pharm. Assoc., Sci. Ed., 1958, 47, 289.—86. Patel N. K., Foss N. E.,  
J. Pharm. Sci., 1964, 53, 94.—87. Patel N. K., Foss N. E., *ibid*, 1965, 54, 1495.—  
88. Pisano F. D., Kostenbauder H. B., J. Amer. Pharm. Assoc., Sci. Ed.,  
1959, 48, 310.—89. Puls D. D., Lingren L. F., Cosgrove C. N., J. Pharm.  
Sci., 1955, 44, 85.—90. Rifter H. W., Appl. Microbiol., 1956, 4, 114.—91. Ro-  
dell M. B. et al., J. Pharm. Soc., 1965, 54, 129.—92. Swiss E. D., Moun-  
tain C. F., Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 1955, 88, 19.—93. Thoma K., Ullmann E.,  
Fickel O., Arch. Pharmaz., 1970, 303, 297.—94. *Idem*, *ibid*, 1970, 303, 289.—  
95. Tillman W. J., Kuramoto R., J. Amer. Pharm. Assoc., Sci. Ed., 1957, 46,  
211.—96. Ullmann E., Thoma K., Fickel O., *ibid*, 1970, 303, 305.—  
97. Voung B. R., Process Biochem., 1967, 2, 26.—98. Wailes J. L., J. Pharm.  
Sci., 1962, 51, 165.—99. Wan Lucy, *ibid*, 1966, 53, 1395.—100. Zathureckj L.,  
Melichar M., Gruntová Z., Šanda M., Masťové základy a masti súčasnej  
dermatoterapie. Bratislava, 1966.