

**ИЗУЧЕНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИКИ МАЗЕЙ
С МОЛОЧНОКИСЛЫМИ БАКТЕРИЯМИ ШТАММА 317/402
“НАРИНЕ” НА ГИДРОФИЛЬНОЙ, ГИДРОФОБНОЙ
И ЭМУЛЬСИОННОЙ ОСНОВАХ**

К.М.Саакян

*/Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци,
кафедра технологии лекарств и ОЭФ/
375025 Ереван, ул. Корюна, 2*

Ключевые слова: молочнокислые бактерии, мазь, фармакокинетика, гидрофильная, гидрофобная и эмульсионная основы

Для прикладной и теоретической фармации одним из важнейших вопросов является современная биофармацевтическая трактовка лекарственной формы [2,5]. В настоящее время не подлежит сомнению, что оптимальная активность, степень биологической доступности лекарственного вещества во многом зависят от лекарственной формы [1,3,4,6,8].

Особое внимание уделяется целенаправленному выбору основообразующих (вспомогательных) веществ, так как во всех случаях их применения они, являясь своеобразной матрицей активных веществ, каким-то образом воздействуют на систему лекарственное вещество — макроорганизм [7].

Целью настоящего исследования явилось выяснение степени всасывания молочнокислых бактерий из различных композиционных составов в ткани кожи морских свинок для обоснования возможности использования разработанных мазей в качестве лекарственных средств для лечения инфицированных ран, вызванных *Staph. aureus*.

Материал и методы

Фармакокинетику мазей с молочнокислыми бактериями изучали на морских свинках средней массы 250–270 г. Мазь (1,2 г) наносили на участок кожи животных площадью $3 \times 3 \text{ см}^2$, предварительно освобожденной от шерстного покрова. Интенсивность проникновения молочнокислых бактерий через кожу оценивали по их концентрации в тканях кожи животных. Пробы биологического материала отбирали через 1, 6, 18, 24 и 48 ч после однократной аппликации мазей с молочнокислыми бактериями.

Концентрацию молочнокислых бактерий в тканях кожи определяли биологическим методом на двух слоях питательной среды, используя тест-микроб *Staph. aureus* в соответствии с разработанной нами методикой. Относительная ошибка метода при доверительной вероятности 0,05 составляет $\pm 10\%$. Посевную дозу тест-микроба устанавливали по стандарту мутности из расчета 15 млн микробных клеток на 1 мл питательной среды.

Для нижнего слоя применяли "голодную" среду, содержащую: агар-агар — 20 г, натрий фосфат двузамещенный — 3 г, насыщенный раствор хлористого магния — 0,5 мл, дистиллированная вода до 10000 мл, рН 8,0. Для верхнего слоя использовали питательную среду следующего состава: панкреатический гидролизат Хоттингера с содержанием 130–140 мг% аминного азота, агар-агар — 10–15 г, калий фосфата однозамещенный — 25 г, дистиллированная вода до 10000 мл, рН 7,0 — 7,2.

В предварительных опытах было установлено, что четкие зоны задержки роста тест-микроба выявляются на питательной среде с добавлением 10 мл лаковой крови и 1 мл твина-80 из расчета на 100 мл среды. Лаковую кровь готовили в асептических условиях: 34 мл нормальной бычьей крови и 16 мл дистиллированной воды.

В стерильные чаши Петри разливали в асептических условиях по 20 мл "голодной" среды — нижний слой. Питательную среду, зараженную тест-микробом *Staph. aureus*, по 5 мл наслаивали на поверхность агара. После застывания в агаре вырезали по 3 лунки диаметром 8 мм.

Для приготовления гомогената участок кожи, на которой наносилась мазь, тщательно промывали 20% фосфатным буфером, высушивали фильтровальной бумагой, взвешивали и растирали с помощью пестика. К образовавшейся массе добавляли тот же фосфатный буфер в количестве, равном весу участка кожи, и центрифугировали в течение 15 мин при 1500–2000 об/мин. Использовали надосадочную жидкость.

Результаты и обсуждение

Для решения вопроса об оптимальном составе разрабатываемой лекарственной формы необходимо выявить влияние компонентного состава на высвобождение молочнокислых бактерий и реологические показатели мази. Были выбраны 6 различных составов на гидрофильной, гидрофобной и эмульсионной основах (табл.1,2) с жидкой культурой молочнокислых бактерий штамма 317/402 "Нарине", а также сухим препаратом (лиофилизированная сушка молочнокислых бактерий).

В эксперименте на животных установлено влияние технологии приготовления мазей с молочнокислыми бактериями штамма 317/402 "Нарине" на водорастворимых полиэтиленоксидных основах на их фармакокинетическую активность.

При аппликации морским свинкам 1% мази с сухими молочнокислыми бактериями, введенными в водорастворимую основу по типу взве-

си (мазь на основе V), в тканях кожи экспериментальных животных на протяжении всего периода наблюдения обнаружена достаточно высокая концентрация молочнокислых бактерий (табл. 3). После нанесения 1% мази с сухими молочнокислыми бактериями, введенными в водорастворимую основу в виде водного раствора (мазь на основе VI), уровень молочнокислых бактерий в тканях кожи был значительно ниже и на протяжении 24 ч не превышал $4,6 \cdot 10^2$, а через 48 ч молочнокислые бактерии не определялись. В обоих случаях максимальных значений концентрация молочнокислых бактерий достигала через 18 ч.

Таблица 1.

Состав гидрофильных, гидрофобных и дифильных мазевых основ для мазей с молочнокислыми бактериями штамма 317/402 "Нарине"

Основа	Состав, г	
I	желатин	1, 0
	глицерин	30, 0
	дистиллированная вода	69, 0
II	вазелин	16, 66
	ланолин	33, 34
	дистиллированная вода	50, 0
III	полиэтиленоксид 1500	50, 0
	глицерин	30, 0
	дистиллированная вода	20, 0
IV	Na-карбоксиметилцеллюлоза	3, 0
	вазелиновое масло	10, 0
	эмульгатор Т-1	3, 0
	дистиллированная вода	84, 0

Таблица 2

Состав полиэтиленоксидных мазевых основ для мазей с 1% сухим препаратом "Нарине"

Основа	Состав, г	
V	полиэтиленоксид 400	70, 0
	полиэтиленоксид 1500	30, 0
VI	полиэтиленоксид 1500	35, 0
	полиэтиленоксид 4000	40, 0
	дистиллированная вода	5, 0

Уровень молочнокислых бактерий в тканях кожи морских свинок при аппликации мазей

Мазь на основе	Время после аппликации, ч				
	1	6	18	24	48
I	1,25.10 ⁸ 1,0.10 ⁸ –1,4.10 ⁸	1,7.10 ⁸ 1,27.10 ⁸ –2,13.10 ⁸	1,73.10 ⁸ 1,27.10 ⁸ –2,13.10 ⁸	1,4.10 ⁶ 1,01.10 ⁶ –1,28.10 ⁶	0,5.10 ² 0,36.10 ² –0,63.10 ²
II	1,25.10 ⁸ 0,53.10 ⁸ –1,86.10 ⁸	0,25.10 ⁸ 0,1.10 ⁸ –0,3.10 ⁸	1,7.10 ² 1,27.10 ² –2,13.10 ²	0,5.10 ² 0,36.10 ² –0,63.10 ²	–
III	2.10 ⁶ 1,0.10 ⁶ –3.10 ⁶	0,5.10 ⁸ 0,36.10 ⁸ –0,63.10 ⁸	0,5.10 ⁷ 0,36.10 ⁷ –0,63.10 ⁷	6,5.10 ⁴ 4,3.10 ⁴ –8,4.10 ⁴	1,6.10 ² 1,25.10 ² –1,94.10 ²
IV	4,6.10 ⁶ 3,97.10 ⁶ –5,26.10 ⁶	2,0.10 ⁸ 1,10.10 ⁸ –3.10 ⁸	2.10 ⁷ 1,0.10 ⁷ –3.10 ⁷	4,6.10 ³ 3,97.10 ³ –5,26.10 ³	0,5.10 ² 0,36.10 ² –0,63.10 ²
1% мазь с сухими бактериями на осн. V	8,5.10 ⁶ 7,9.10 ⁶ –9,0.10 ⁶	4,5.10 ⁷ 3,97.10 ⁷ –5,26.10 ⁷	3.10 ⁷ 2,0.10 ⁷ –4.10 ⁷	6,4.10 ² 4,30.10 ² –8,40.10 ²	0,5.10 ¹ 0,36.10 ¹ –0,63.10 ¹
1% мазь с сухими бактериями на осн. VI	9.10 ⁶ 8,10.10 ⁶ –10.10 ⁶	2,9.10 ⁷ 3,97.10 ⁷ –5,26.10 ⁷	3.10 ⁷ 2,10.10 ⁷ –4.10 ⁷	4,6.10 ² 3,97.10 ² –5,26.10 ²	0,5.10 ¹ 0,36.10 ¹ –0,63.10 ¹

Примечание. Вторая строка – доверительные интервалы значений при $p=0,05$

Данные табл. 3 свидетельствуют, что при применении мази на ланолин–вазелиновой основе максимальная концентрация молочнокислых бактерий в тканях кожи животных обнаруживалась через 1 ч и составляла $1,25 \cdot 10^8$. По-видимому, высвобождение молочнокислых бактерий в высоких концентрациях в первый час после нанесения мази объясняется характером мазевой основы. Ланолино–вазелиновая основа на месте аппликации вызывает гиперемию и мацерацию кожного покрова и тем самым способствует интенсивному всасыванию молочнокислых бактерий.

При использовании мази на водорастворимо–желатино–глицериновой, а также эмульсионной основах (мази на основах III и IV) высвобождение молочнокислых бактерий происходит более равномерно на протяжении 2 суток (табл. 3).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о зависимости фармакокинетической активности мазей от технологического способа введения молочнокислых бактерий в мазевую основу. Высокий уровень молочнокислых бактерий в тканях кожи животных обнаруживается при применении мази с сухими молочнокислыми бактериями, введенными в полиэтиленоксидную основу по типу взвеси.

Основываясь на результатах биологических исследований, 1% мазь с сухими молочнокислыми бактериями на водорастворимой полиэтиленоксидной основе может быть рекомендована для дальнейшего клинического изучения в качестве эффективного лечебного препарата для наружного применения.

Поступила 30.04.99

Կ. Մ. Սահակյան

Հոդվածում ներկայացված է հիդրոֆիլ, լիպոֆիլ և էմուլսիոն հիմքերի վրա 317/402 շտամի կաթնաթթվային բակտերիաներով քսուկների ֆարմակոկինետիկ ակտիվությունը՝ կախված քսուկի կազմի մեջ կաթնաթթվային բակտերաների ներմուծման եղանակից:

Բացահայտված է, որ կենդանիների մաշկի հյուսվածքում կաթնաթթվային բակտերաների առավել մեծ քանակություն հայտնաբերվում է պոլիէթիլենային հիմքի վրա լիպոֆիլ չորացման ճանապարհով ստացված կաթնաթթվային բակտերաներով քսուկների (1%) օգտագործման դեպքում, երբ կաթնաթթվային բակտերիաները քսուկի կազմի մեջ մտցվում են կախույթի ձևով:

STUDY ON PHARMACOKINETIC ACTIVITY OF OINTMENTS WITH 314/402
STRAIN LACTIC ACID BACTERIA "NARINE" ON HYPOPHIL,
LYPOPHIL AND EMULSION BASES

K.M.Sahakyan

The article covers the pharmacokinetic activity of ointments of 314/402 strain of lactic acid bacteria on hypophil, lypophil and emulsion bases, depending on the ointment's preparation technology .

It is proved, that the highest concentration of lactic acid bacteria in skin tissue of experimental animals is observed when ointment (1%) of lactic acid bacteria is prepared by lypophil drying on the base of PEO. In this case bacillus acidophilus was added as a suspended matter.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лазарева Е.Б., Иващенко Н.И., Кондратьева Т.С. Тез. докл. Всесоюзной научно-технической конф. М., 1989, с. 54.
2. Тенцова А.И., Бузовский А.И., Киселева Г.С. и др. В кн.: Материалы III Всероссийского съезда фармацевтов. Свердловск, 1975, с. 95.
3. Тенцова А.И., Ажгихин И.С. Фармация, 1970, 3, с. 80.
4. Harris Y.E. Drug Cosm. Ind., 1970, 106, p. 138.
5. Krowczynckhi L. Farm. Pol., 1984, 1, s. 21.
6. Rowland M., Riegelman S. 1-st Symposium on biopharmaceutics and pharmacokinetics with international participation. Smilenice. Czechoslovakia, 1970, p. 20.
7. Savaiano D. A., Abouelanaour A., Smith D. E. et al. Am. J. Clin. Nutr., 1984, 1219.
8. Tadewosian T. S., Wirabian T. L. 4th Symposium on biopharmaceutics and pharmacokinetics with international participation. Czechoslovakia, 1982, p. 137.