

Д. Н. Валеева, Ф. Ю. Ахмадуллина, Р. К. Закиров,
Х. Н. Макаев

ИЗУЧЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ТИЛАНА, ЕГО ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ПРОЛОГАТОРОВ И БИНАРНЫХ СИСТЕМ НА ИХ ОСНОВЕ

Ключевые слова: совместимость, биологическая активность, фталоилжелатина, полиэтиленоксид, поливиниловый спирт.

Изучена физическая и физико-химическая совместимости композиций «тилан – вспомогательное вещество», в качестве которых использовали высокомолекулярные соединения различной природы: фталоилжелатина, поливиниловый спирт и полиэтиленоксид. Методом серийных разведений исследована биологическая активность тилана, потенциальных вспомогательных веществ а также бинарных совместимых систем на их основе. Установлена возможность и перспективность применения данных полимеров в качестве пролонгирующих агентов для модификации антибиотика макролидного ряда тилана.

Key words: compatibility, microbiological activity, phthaloylgelatine, polyviol, polyethylene oxide.

Physical and physical-and-chemical compatibility of compounds “tylan – additive agent” was researched. Additive agents: phthaloylgelatine, polyviol, polyethylene oxide. By serial reconstitute approach microbiological activity of tytan, it's potential prolongators and binary compatible systems was researched. This polymers was recommended as perspective prolongation agents for modification of macrolide antibiotic tytan.

Введение

Создание пролонгированных лекарственных форм – одно из направлений решения проблемы повышения качества лекарственных средств, предназначенных для лечения и профилактики заболеваний животных. Правильный выбор вспомогательных веществ, пролонгирующих агентов, – основная задача этих исследований.

Будучи своеобразной матрицей активных веществ, постоянно контактируя с ними, вспомогательные вещества сами обладают определенными физико-химическими свойствами, которые в различных условиях способны изменять (уменьшать, усиливать, нейтрализовать и др.) фармакотерапевтическую активность препарата [1, 2]. Это диктует необходимость учитывать возможность влияния вспомогательных веществ не только на физико-химические свойства лекарств, но и главным образом их воздействие на фармакотерапевтическую активность действующих ингредиентов лекарственного препарата. В связи с этим выбор и тщательное изучение вспомогательных веществ для каждого конкретного лекарственного вещества в конкретной лекарственной форме более становится предметом специального исследования не столько из-за опасности их несовместимости с лекарственным препаратом, сколько с возможным усилением или уменьшением под их влиянием действия активной субстанции.

Это предопределило направление исследований, проводимых в области получения модифицированного тилана, связанные с изучением фармацевтической совместимости ингредиентов лекарственной композиции и микробиологических исследований антибиотика тилана, полимеров различной природы а также бинарных систем на их основе.

Экспериментальная часть

Объекты исследования – антибиотик макролидного ряда тилан, используемый в ветеринарной

практике для профилактики и лечения респираторного микоплазмоза и инфекционного синусита индеек, для лечения дизентерии и гастроэнтероколитов бактериальной этиологии поросят и для профилактики и лечения бронхопневмоний телят, вызванных возбудителями, чувствительными к тилану.

В качестве потенциальных пролонгаторов рассматривались полимеры: фталоилжелатина (ФЖ) – продукт ацилирования желатины фталевым ангидридом с молекулярной массой $\sim 4\text{--}6 \cdot 10^4$ [3], полиэтиленоксид (ПЭО) молекулярной массы $\sim 1,2 \cdot 10^6$ [3], поливиниловый спирт (ПВС) молекулярной массы $\sim 8 \cdot 10^4$ [4] являющиеся нетоксичными и относящийся к IV классу опасности.

Изучение биологической активности модифицированного тилана включало исследование биологической активности базового антибиотика, его модификации на основе ВМС, а также изучение возможного антимикробного действия высокомолекулярного вспомогательного вещества методом серийных разведений [5] в диапазоне концентраций тилана $10\text{--}10^{-7}$ % (вес), при начальной его концентрации 10 мг/мл. Экспериментальные исследования проводились с совместимыми системами «антибиотик – вспомогательное вещество».

Для исследования условий совместимости ингредиентов лекарственных композиций «тилан – вспомогательное вещество» при приготовлении растворов смесей антибиотика с исследованными ВМС в качестве дисперсионной среды использовали дистиллированную воду с рН, равным 7-8, при котором проявляется максимальная биологическая активность тилана [6]. Изменения в изученных системах – эффекты помутнения, гелеобразования, расслоения и образования осадка – наблюдали после 24-часовой выдержки исследуемых бинарных растворов при температурах 4 и 25°C. (таблица).

В качестве тест-объекта использовали 24-часовую бульонную культуру *Bacillus subtilis*, рН 6,8-7,0 в соответствии [7]. Суспензию бактерий концентрацией 1,4-1,5 млн. м.к. в 1 мл готовили на фи-

зиологическом растворе и мясопептонном бульоне. Активность тилана определяли в условиях термостата (34°C).

Для оценки бактерицидного эффекта из пробирок после инкубирования в термостате делали пересевы в среды без препарата и вели учет роста микроорганизмов аналогично вышеописанному.

В контрольные пробирки тилан (модифицированный тилан) не добавляли.

Стерильность проведения анализов обеспечивалась обязательной подготовкой лабораторной посуды традиционным способом [8] стерилизацией питательной среды и растворов потенциальных пролонгаторов автоклавированием при давлении 0,8 ати в течение 35 минут и 0,5 ати в течение 20 минут соответственно.

Контроль за ростом тест-организма осуществляли турбидиметрическим методом. Спектр оптической плотности исследуемых коллоидных систем относительно контрольной измеряли на приборе КФК-2 «ЗОМЗ» (Россия) при $\lambda=490$ нм [9]. Температура исследования 25°C.

Результаты исследования

Таблица 1 – Химическая и физико-химическая совместимость композиций «тилан – вспомогательное вещество»

Система	Соотношение тилан : вспомогательное вещество	Результаты							
		гелеобразование		расслоение		осадок		помутнение	
		t_{25}^0	t_4^0	t_{25}^0	t_4^0	t_{25}^0	t_4^0	t_{25}^0	t_4^0
тилан-ФЖ	10:3	+	+	–	–	–	–	–	–
	10:2	–	–	–	–	–	–	–	–
	10:1	–	–	–	–	–	–	–	–
тилан-ПЭО	10:1	+	+	–	–	–	–	–	–
	10:0,5	–	–	–	–	–	–	–	–
тилан-ПВС	10:5	+	+	–	–	–	–	–	–
	10:4	–	–	–	–	–	–	–	–

На основании табличных данных были выявлены максимально допустимые дозы вспомогательных веществ для получения модифицированных форм тилана.

Полученные данные по совместимым соотношениям ингредиентов лекарственных композиций были использованы при изучении биологической активности модифицированного тилана.

Для оценки влияния полимерного вспомогательного вещества на биологическую активность модифицированного тилана в работе изучали минимальные подавляющие концентрации (МПК) тилана и бинарных систем на его основе в сопоставительном аспекте.

Полученные результаты (рис. 1) свидетельствуют о следующем.

Тилан подавляет рост тест-культуры в интервале концентраций тилана 10^{-10} – $10^{-4}\%$, а гибель *Bacillus subtilis* наблюдается при 10^{-10} – $10^{-3}\%$;

Модификация тилана оказывает определенное влияние на биологическую активность антибиотика в зависимости от состава и природы полимерного вспомогательного вещества, что приводит в большинстве случаев к уменьшению токсичности лекарственного препарата. Это касается макросистем с неионогенными образцами ВМС и полиамфолита. Наблюдаемый эффект снижения токсичности модифицированного тилана, по-видимому, связан со снижением скорости всасывания лекарственного вещества из-за более высокой вязкости поликомплексных систем. Кроме того, последние, вследствие больших размеров макромолекул вспомогательного вещества, образующего комплекс с антибиотиком, обладают меньшей проницаемостью в бактериальную клетку, что подтверждается рядом исследований [10-11];

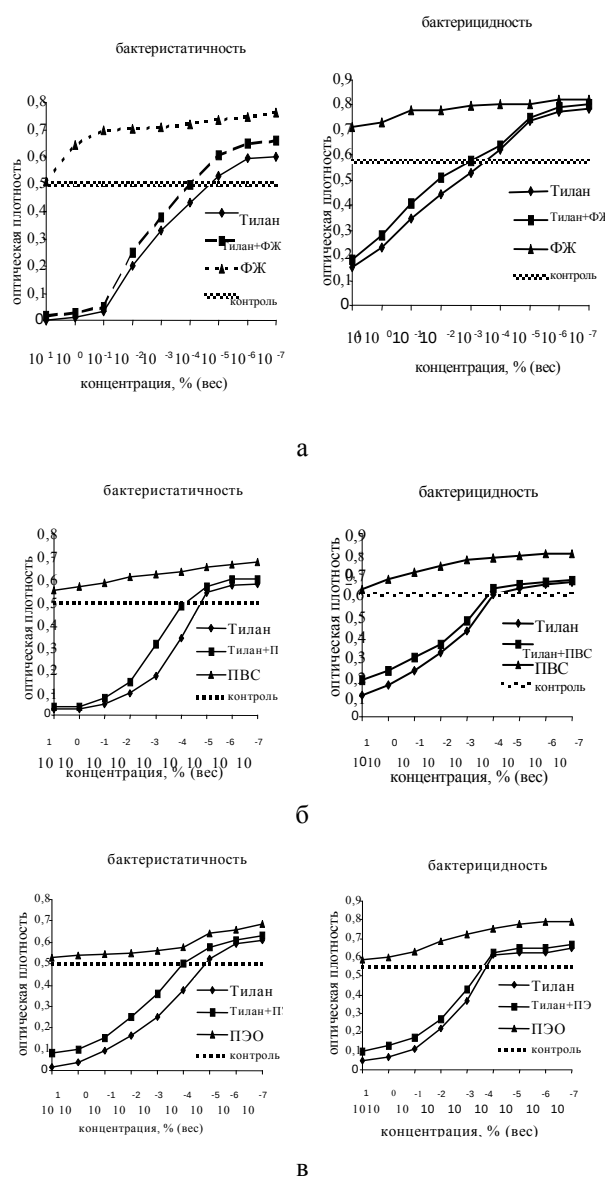


Рис. 1 – Микробиологическая активность бинарных систем и ее компонентов: а) «тилан – ФЖ», б) «тилан – ПВС», в) «тилан – ПЭО»

Таким образом, проведенные экспериментальные исследования подтвердили перспективность использования фталоилжелатины, поливини-

лового спирта и полиэтиленоксида в качестве вспомогательных веществ для пролонгации действия макролидного антибиотика тилана, используемого в ветеринарии

Литература

1. Б.В. Тараканов, Т.А. Николишев *Ветеринария*, 7, 45-48 (2000).
2. А.И. Тенцова, И.С. Ажгихин *Лекарственная форма и терапевтическая эффективность (введение в биофармацию)*. Медицина, Москва, 1974, 328 с.
3. Р.К. Закиров, Ф.Ю. Ахмадуллина, И.В. Вербенко, А.С. Сироткин *Вестник технологического университета*, 12, 2 33-41 (2009).
4. Д.Н. Валеева, Ф.Ю. Ахмадуллина, Р.К. Закиров *Вестник технологического университета*, 16, 20, 135-138 (2013).
5. Д.Ланчини, Ф.Паренти *Антибиотики*. Мир, Москва, 1985, 398 с.
6. Е.Ф. Касьяненко автореф. дис. канд. вет. наук / Л., 1990, 22 с.
7. Н.С. Егоров *Основы учения об антибиотиках: учебник*. Изд-во МГУ, Москва, 1994, 512 с.
8. Е.З. Теппер, В.К. Шильникова, Г.И. Переверзева *Практикум по микробиологии: учебное пособие для вузов* Дрофа, Москва, 2004, 256 с.
9. И.А. Муравьев *Технология лекарственных форм: учебник*. Медицина, Москва, 1988, 480 с.
10. В.В. Борисова автореф. дис. канд. биол. наук. Всероссийский государственный научно-исследовательский институт контроля, стандартизации и сертификации ветеринарных препаратов, Казань, 2000, 23 с.
11. Г.А. Чухаджян *Экспериментальная и клиническая медицина*. 29, 4, С. 348-351 (1989).

© **Д. Н. Валеева** - ст. препод. каф. бизнес-статистики и математических методов в экономике КНИТУ, wdn78@mail.ru; **Ф. Ю. Ахмадуллина** - ст. препод. каф. промышленной биотехнологии КНИТУ; **Р. К. Закиров** - к.т.н., доцент той же кафедры; **Х. Н. Макаев** - д.в.н., профессор, зам. заведующего отделом биобезопасности Федерального центра токсикологической, радиационной и биологической безопасности (ФГБУ «ФЦТРБ-ВНИВИ»).

© **D. N. Valeeva** - senior teacher, business-statistics and mathematical methods in economics department, KNRTU, wdn78@mail.ru; **F. U. Akhmadullina** - senior teacher, industrial biotechnology department, KNRTU; **R. K. Zakirov** - Ph.D. in technical sciences. associate professor, industrial biotechnology department, KNRTU **H. N. Makaev** - doctor of veterinary sciences, professor, subhead of biosecurity department, federal center of toxicological, radiative and biological security.