

Дослідження мікробіологічної чистоти шипучих таблеток пульмонологічного призначення «Комбітусин»

І.І.Басакіна, Д.І.Дмитрієвський, Т.П.Осолодченко

ДЗ «Луганський державний медичний університет», кафедра технології ліків, організації та економіки фармації, Національний фармацевтичний університет, кафедра заводської технології ліків, ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І.Мечникова НАН України», лабораторія біохімії мікроорганізмів та живильних середовищ
Луганськ, Харків, Україна

Проведено дослідження з визначення мікробіологічної чистоти шипучих таблеток «Комбітусин». Встановлено, що ріст клітин грибів не спостерігається, а кількість життєздатних клітин мікроорганізмів відповідає вимогам ДФУ. Отримані результати вказують на безпечність подальшої розробки та виробництва даної лікарської форми для лікування захворювань бронхолегеневої системи з метою підвищення рівня забезпечення населення ефективними та доступними лікарськими засобами.

Ключові слова: мікробіологічна чистота, шипучі таблетки, захворювання органів дихання.

ВСТУП

Однією з найбільш значущих проблем сучасної вітчизняної та світової медицини залишаються захворювання бронхолегеневої системи. Гіперсекреція бронхіальних залоз, запалення слизової оболонки дихальних шляхів, утворення в'язкого мокротиння, порушення бронхіальної прохідності та бронхоспазм погіршують мукоциліарний транспорт, блокують респіраторні ходи і тому потребують ефективної та своєчасної фармакологічної корекції з метою попередження небезпечних ускладнень [10]. Саме тому одним із пріоритетних завдань вітчизняної та світової фармацевтичної технології як науки є пошук та створення нових ефективних, безпечних та доступних лікарських засобів для лікування даної патології.

Проведеними раніше дослідженнями встановлений оптимальний склад та розроблена технологія лікарського засобу під умовною назвою «Комбітусин» на основі сальбутамолу сульфату, амброксолу гідрохлориду, ацетилцистеїну, олії анісової та кислоти аскорбінової [3-5, 8]. За результатами вивчення специфічної фармакологічної активності експериментально доведено, що препарат чинить виражену бронхолітичну та муколітичну дію, що дозволяє стверджувати про його перспективність у терапії гострих і хронічних запальних захворювань органів дихання [6, 7]. З метою підвищення біологічної доступності актуальним є розробка готового лікарського засобу у швидкорозчинній шипучій формі, що має істотні переваги, як споживацькі, так і фармако-терапевтичні, серед яких: застосування лікарських засобів у розчині або дрібнодисперсному стані забезпечує високу швидкість всмоктування, зниження подразнюючої дії на слизову ШКТ, зручність зберігання та застосування, особливо в педіатричній і геріатричній практиці, можливість поєднування компонентів, що реагують між собою, та коригування неприємних органолептичних властивостей лікарських речовин [9, 11]. Але під час технологічного процесу отримання нестерильних лікарських форм можливе забруднення лікарського засобу мікроорганізмами, внаслідок чого стабільність препарату під час зберігання може знижуватись, що негативно впливає на профіль його безпеки.

Сьогодні для кожного виду лікарської форми ДФУ чітко регламентує максимально допустимий рівень контамінації мікроорганізмами [2].

Метою дослідження було проведення визначення мікробіологічної чистоти готового лікарського засобу у формі шипучих таблеток «Комбітусин».

ТАБЛИЦЯ 1

Відповідність ростових властивостей живильних середовищ

Тест-штами	Живильні середовища	Умови культивування		Висновок
		температура, °С	тривалість, год.	
Staphylococcus aureus ATCC 6538	Чистовича	35	24-72	Морфологія колоній і клітин типова
Escherichia coli ATCC 25922	Ендо	35	24-72	Морфологія колоній і клітин типова
Bacillus subtilis ATCC 6633	Живильний агар	35	24-72	Морфологія колоній і клітин типова
Pseudomonas aeruginosa ATCC 9027	Живильний агар	35	24-72	Морфологія колоній і клітин типова
Candida albicans ATCC 885/653	Сабуро	25	24-120	Морфологія колоній і клітин типова
Мікроорганізми не засівали	Тіогліколеве середовище для контролю стерильності	35	24-72	Ріст мікроорганізмів відсутній

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження з випробування на мікробіологічну чистоту таблеток проводили згідно з вимогами ДФУ, 1-е вид., п. 2.6.12 та 2.6.13, категорія 3А (5.1.4, N).

Випробування проводили за умов, що дозволяють запобігти випадковому забрудненню випробуваних зразків готової лікарської форми. 10 г порошку розтертих таблеток поміщали в стерильний мірний посуд, доводили до 100 мл стерильним фосфатним буферним розчином з натрію хлоридом і пептоном рН 7,0 і ретельно перемішували.

У препараті допускається загальне число життєздатних аеробних мікроорганізмів не більше 1000 бактерій і не більше 100 грибів в 1 г. Не допускається наявність бактерій сімейства Enterobacteriaceae. Не допускається наявність Staphylococcus aureus і Pseudomonas aeruginosa в 1 г [2].

Для проведення досліджень розроблено препарат на мікробіологічну чистоту використовували рідке середовище Сабуро, тіогліколеве напіврідке середовище, а також тверді живильні середовища: живильний агар, середовища Сабуро, Чистовича, Ендо та кров'яний агар на основі живильного агару. Усі живильні середовища (Махачкалінський завод живильних середовищ) були стандартні та виготовлені у відповідності до вимог виробника [1].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Першочергово перед проведенням дослідження на мікробіологічну чистоту проводили перевірку придатності методик випробування і

контролю ростових властивостей вищезазначених живильних середовищ. Для цього декілька серій середовищ попередньо інокулювали невеликою кількістю відповідних тест-штамів мікроорганізмів ($10-10^2$ КУО/мл).

Отримані результати наведені в табл. 1.

Як свідчать отримані дані табл. 1, всі культури мікроорганізмів відповідали таксономічному позначенню штаму, а морфологія колоній при культивуванні та морфологія клітин при мікроскопії була типовою. Тіогліколеве середовище відповідало вимогам на стерильність: ріст мікроорганізмів відсутній, середовище прозоре.

Дослідження на мікробіологічну чистоту здійснювали методом прямого висівання на рідкі живильні середовища.

У стерильних умовах у пробірки розливали тіогліколеве середовище та рідке середовище Сабуро по 10,0 мл. У кожену з пробірок вносили по 1 г випробовуваного препарату. Висіви інкубували протягом 28 днів у термостаті на тіогліколевому середовищі при температурі 35°C і на рідкому середовищі Сабуро при температурі 25°C.

Результати випробування наведені в табл. 2.

Як свідчать отримані дані, після 28 днів інкубації при культивуванні на тіогліколевому середовищі відзначається слабкий ріст мікро-

ТАБЛИЦЯ 2

Дослідження препарату на мікробіологічну чистоту

Досліджуваний препарат	Середовища та умови культивування	
	Тіогліколеве середовище, 28 днів, 35°C	Рідке середовище Сабуро, 28 днів, 25°C
Шипучі таблетки «Комбігусин»	Ріст мікроорганізмів	Ріст грибів не спостерігається

ТАБЛИЦЯ 3

Ідентифікація мікроорганізмів

Досліджуваний препарат	Ріст мікроорганізмів на селективних живильних середовищах				
	Чистовича	Ендо	Кров'яний агар	Сабуро	Живильний агар
Шипучі таблетки «Комбітусин»	x	x	Сухі сірі колонії з нерівними краями, шорсткуваті, неблiskusчі. Гемоліз не зафіксований	x	x

Примітка: x – ріст мікроорганізмів відсутній.

ТАБЛИЦЯ 4

Кількісне визначення мікроорганізмів і грибів

Досліджуваний препарат	Кількість мікроорганізмів, КУО/мл*10 ²			
	Метод глибинного висівання		Метод поверхневого висівання	
	Живильний агар, 35°С, 3 доби	Середовище Сабуро, 25°С, 5 діб	Живильний агар, 35°С, 3 доби	Середовище Сабуро, 25°С, 5 діб
Шипучі таблетки «Комбітусин»	1,8±0,4	Ріст грибів не виявлений	1,9±0,6	Ріст грибів не виявлений

організмів, про що свідчить покаламутнішання середовища.

Ідентифікацію виявлених мікроорганізмів проводили шляхом висівання на диференційні живильні середовища (табл. 3). Це дозволило встановити, що за деякими біологічними властивостями та морфологією колоній виділені мікроорганізми можна віднести до роду *Bacillus* sp. На середовищах Чистовича та Ендо мікроорганізмів кишкової групи та патогенних стафілококів не зареєстровано.

У табл. 4 наведені результати досліджень щодо визначення кількості життєздатних мікроорганізмів і грибів з використанням методу глибокого та поверхневого висівання препарату.

Таким чином, отримані дані свідчать про відсутність росту грибів, а кількість життєздатних аеробних мікроорганізмів (*Bacillus subtilis*) на 1 г препарату не перевищує 10³ КУО/мл, що відповідає вимогам ДФУ 1-е вид., п. 2.6.12 та 2.6.13, категорія 3А (5.1.4, N).

ВИСНОВКИ

1. Проведено дослідження мікробіологічної чистоти шипучих таблеток «Комбітусин». Отримані результати вказують на відсутність клітин грибів. Встановлено, що кількість життєздатних клітин мікроорганізмів не перевищує 10³ КУО/мл в 1 г препарату, що відповідає вимогам ДФУ для препаратів для внутрішнього застосування.

2. Отримані дані дозволяють стверджувати про безпечність та доцільність подальшої розробки лікарського засобу для застосування в терапії гострих та хронічних запальних процесів органів дихання.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бактеріологічний контроль поживних середовищ. Інформаційний лист МОЗ України № 05.4.1/1670. – К., 2001.
2. Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Х.: РІРЕГ, 2001. – 556 с.
3. Дмитрієвський Д.І. Вибір допоміжних речовин для отримання шипучих таблеток пульмонологічного призначення комплексної дії методом вологої грануляції / Д.І.Дмитрієвський, І.І.Басакіна, Н.А.Гербіна // Вісник фармації. – 2010. – №4 (64). – С. 10-12.
4. Дмитрієвський Д.І. Критерії вибору допоміжних речовин та методу отримання шипучих таблеток «Комбітусин» / Д.І.Дмитрієвський, І.І.Басакіна // Сучасні досягнення фармацевтичної технології: матеріали II наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 17-18 лист. 2011 р. – Х.: Вид-во НФаУ, 2011. – С. 56-58.
5. Дмитрієвський Д.І. Фармакотехнологічні аспекти створення шипучих таблеток комбінованого складу для застосування у пульмонологічній практиці / Д.І.Дмитрієвський, І.І.Басакіна // Запорозький медичинський журнал. – 2010. – Т.12, №4. – С. 74-77.
6. Дослідження бронхолітичних та мукосекреторних властивостей шипучих таблеток «Комбітусин» в експерименті / В.Д.Лук'яничук, Д.С.Кравець, І.І.Басакіна [та ін.] // Український медичний альманах. – 2010. – Т.13, №6. – С. 92-94.
7. Дослідження гострої токсичності шипучих таблеток «Комбітусин» для застосування в пульмонології / В.Д.Лук'яничук, Д.С.Кравець, І.І.Басакіна [та ін.] // Клінічна фармація. – 2010. – №4. – С. 58-61.
8. Пат. на винахід 94871 Україна, МПК А 61 К 31/137, А 61 К 31/195, А 61 К 36/23, А 61 К 9/46, А 61 Р 11/08, А 61 Р 11/10, А 61 Р 11/12, А 61 Р 11/14. Фармацевтична композиція комплексної дії у формі шипучих таблеток для лікування захворювань органів дихання / Басакіна І.І., Дмитрієвський Д.І.,

- Комісаренко [та співавт.]; заявник і патентовласник А.М.Комісаренко. — №а201008497; заявл. 07.07.2010; опубл. 10.06.2011. Бюл. №11.
9. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology / ed. by J.Swarbrick. — 3-rd ed. — New York; London: Informa Healthcare, 2007. — 4128 p.
10. Patrick H. Chronic cough / H.Patrick, F.Patrick // Med. Clin. N. Am. — 1995. — Vol. 79. — №2. — P. 361-372.
11. Smidt P.C. Effervescent tablets choice of a new binder for ascorbic acid / P.C.Smidt, B.Brogmann // Acta Pharm. Technol. — 1988. — Vol. 34. — №1. — P. 22-26.

И.И.Басакина, Д.И.Дмитриевский, Т.П.Осолодченко. Исследование микробиологической чистоты шипучих таблеток пульмонологического назначения «Комбитуссин». Луганск, Харьков, Украина.

Ключевые слова: микробиологическая чистота, шипучие таблетки, заболевания органов дыхания.

Проведены исследования по определению микробиологической чистоты шипучих таблеток «Комбитуссин». Установлено, что рост клеток грибов не наблюдается, а количество жизнеспособных клеток микроорганизмов соответствует

требованиям ГФУ. Полученные результаты указывают на безопасность дальнейшей разработки и производства данной лекарственной формы для лечения заболеваний бронхолегочной системы с целью повышения уровня обеспечения населения эффективными и доступными лекарственными средствами.

I.I.Basakina, D.I.Dmitrievskiy, T.P.Osolodchenko. Research of microbiological cleanliness of effervescent tablets «Combitussin» for treatment of pulmonary diseases. Lugansk, Kharkiv, Ukraine.

Key words: microbiological cleanliness, effervescent tablets, pulmonological diseases.

Researches of definition of microbiological cleanliness of effervescent tablets «Combitussin» are carried out. It is established, that growth of fungus it is not observed, and the quantity of viable cells of microorganisms corresponds to requirements of Ukrainian Pharmacopoeia. The received results specify in safety of the further working out and manufacture of the given medicinal form for treatment of pulmonological diseases for the purpose of increase level of maintenance of the population effective and more accessible medical products.

Надійшла до редакції 17.09.2012 р.