

частки поєднують, а потім частинами додають розплавлену мазеву основу при рівномірному перемішуванні. Наступною дією є гомогенізація отриманої мазі до повного її охолодження.

ВИСНОВКИ

Проведено термогравіметричний аналіз діючих компонентів мазі (екстракти кори осики – хлороформний та хладоновий витяг та декаметоксин) та комбінованої мазі, що їх містить у поєднанні з гідрофільною поліетиленоксидною основою.

За результатами проведеного термогравіметричного аналізу діючих речовин та мазей було встановлено відсутність хімічної взаємодії між окремими її компонентами.

Результати проведених досліджень враховані при розробці технології мазей.

ЛІТЕРАТУРА

Інформація про авторів:

Альхуссейн Вікторія Валеріївна, здобувач кафедри заводської технології ліків НФаУ.

Тел. моб. 8-063-613-74-12, тел. дом. 8 (057) 709-81-03

Дмитрієвський Дмитро Іванович, доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри заводської технології ліків (Тел.роб.67-88-52).

1. Алексеева И.В. // Фармація. – 2003. – №2. – С. 43-45.
2. Галенко-Ярошевський П.А., Чекман І.С., Горчакова Н.А. Очерки фармакологических средств метаболической терапии. – М.: Медицина, 2001. – 240с.
3. Современное медикаментозное лечение ран: Ведомственная инструкция. – Киев, 2002. – 39с.
4. Державна Фармакопея України / Державне підприємство „Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-е вид. – Доповнення 2. – Харків: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. – 620 с.
5. Алексеева И.В., Олешко Л.Н., Малкова Т.Л. и др. // Фармація. – 2004. – №1. – С. 34-37.
6. Волков Л.В., Пентин Ю.А. Физические методы исследования в химии: Структурные методы исследования в химии: Структурные методы и оптическая спектроскопия. – М.: Мир, 2003. – 683с.
7. Тиманюк В.А., Животова Е.Н. Биофизика: Учеб. для студ. вузов. – Х: Изд-во НФаУ; Золотые страницы, 2003. – С. 593-600.

УДК 615.012/.014.22:617.586:616.379-008.64

М.О. Бойко¹, О.П. Стрілець¹, С.П. Кустова²

ОЦІНКА МІКРОБІОЛОГІЧНОЇ ЧИСТОТИ М'ЯКОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ ФЕНСУКЦИНАЛУ

¹ДУ “Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського АМН України”, м. Харків,

²Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Ключові слова: м'яка лікарська форма фенсукцинала, антимікробна активність, мікробіологічна чистота.

Ключевые слова: мягкая лекарственная форма фенсукцинала, антимикробная активность, микробиологическая чистота.

Key words: soft pharmaceutical dosage form of phensuccinal, antimicrobial activity, microbiological purity.

Проведено оцінку мікробіологічних характеристик м'якої лікарської форми фенсукцинала різного складу. Встановлено, що м'яка лікарська форма фенсукцинала не проявляє антимікробної дії, а позитивний результат випробувань мікробіологічної чистоти дозволяє не включати додатково до її складу противомікробний консервант.

Проведена оцінка мікробіологічних характеристик м'якої лікарської форми фенсукцинала різного складу. Встановлено, що м'яка лікарська форма фенсукцинала не проявляє антимікробної дії, а позитивний результат випробувань мікробіологічної чистоти дозволяє не включати додатково до її складу противомікробний консервант.

The evaluation of the microbiological characteristics of the soft pharmaceutical dosage form of phensuccinal with different compounds has been carried. It has been determined, that soft pharmaceutical dosage form of phensuccinal has no antimicrobial activity. Testing of the microbiological purity of the ointment gives positive result, that allows not to comprise any antimicrobial conservants in its composition.

Цукровий діабет (ЦД) визнано глобальною медико-соціальною проблемою 21 століття. Одним із найнебезпечніших пізніх ускладнень ЦД є ураження нижніх кінцівок, сукупність клінічних проявів яких має назву синдрому діабетичної стопи (СДС). Із всієї групи хворих на ЦД щорічно 2–10 % страждають від розвитку діабетичних виразок стоп, що призводить, у свою чергу, до ампутації нижніх кінцівок. Лікування СДС, як за кордоном, так і в нашій країні, має однакову концепцію: використання вже відомих топічних препаратів з репаративною, протизапальною та антимікробною дією [1, 2].

На сьогодні на фармацевтичному ринку України відсутні лікарські засоби у вигляді мазей з цілеспрямованою дією на перебіг уражень шкіри у хворих на ЦД, що, з одного боку, ускладнює терапію даної патології, а з другого, визначає актуальність впровадження вітчизняного препарату з таким видом фармакологічної активності.

В ДУ “Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського АМН України” протягом останніх років вивчається сполука β-фенілетиламід

2-оксисукциніланілової кислоти (фенсукцинал). Наявність у фенсукцинала антиоксидантних властивостей, позитивного ефекту на глюкозний гомеостаз та ліпідний профіль свідчить про його потенційну здатність впливати на основні патогенетичні ланки ЦД, що і було підґрунтям для дослідження його в якості засобу для лікування уражень шкіри, у тому числі при СДС [3].

Нами запропоновано м'яку лікарську форму (МЛФ) фенсукцинала на емульсійній основі типу олія/вода, де олійною фазою виступає олія вазелінова, як зволожуюча та пом'якшувальна речовина – гліцерин, розчинник – диметилсульфоксид (ДМСО), аніонна поверхнево-активна речовина – натрію лаурилсульфат, загущувач – емульгатор №1 або його комбінація з карбополом 940 [4]. Склад розроблених зразків МЛФ фенсукцинала та її композицій наведено в таблиці 1.

Відомо, що в м'яких лікарських препаратах використання тих чи інших компонентів впливає на технологію одержання, реологічні властивості, ступінь вивільнення діючих речовин, а також стабільність у процесі зберігання. Умови



Склад зразків МЛФ фенсукцинала та її композицій

№ зразка МЛФ	Компонент, %							
	фен-сукцинал	ДМСО	гліцерин	олія вазелінова	емульгатор № 1	натрію лаурилсульфат	карбонпол 940	вода очищена
1	1	–	20	20	7	1	–	до 100
2	1	1	20	20	7	1	–	до 100
3	1	5	20	20	3,0	1	0,5	до 100
4	–	–	20	20	8	–	–	до 100
5	–	–	20	20	8	1	–	до 100
6	–	5	20	20	8	1	–	до 100
7	1	–	20	20	8	1	–	до 100
8	1	5	20	20	8	1	–	до 100

для росту і розмноження мікроорганізмів в м'яких засобах більш сприятливі, ніж у твердих. Сама лікарська форма не повинна бути джерелом мікробного забруднення та не виявляти подразнюючої або сенсibiliзуючої дії [5].

Досягнення мікробної чистоти нестерильних лікарських препаратів здійснюється у двох основних напрямках: проведення всіх етапів виробництва за вимогами Належної виробничої практики (GMP) [6] та введення антимікробних агентів, які, в залежності від лікарської форми, додаються з метою знищення мікроорганізмів (бактерицидний ефект), або для запобігання їх розмноження (бактеріостатичний ефект). Але консервуючі речовини, насамперед, при довготривалому застосуванні здатні порушувати мікробіоценоз шкіри та проявляти алергізуючу, канцерогенну, ембріотоксичну або мутагенну дію [7].

Дотримання GMP гарантує те, що бажаний ступінь мікробіологічної чистоти готового лікарського засобу завжди буде досягнутий. Навіть за умов виникнення загрози мікробіологічного забруднення чи іншої невідповідності на будь-якому етапі технологічного циклу, певний порядок ведення всіх процесів дозволяє своєчасно вжити відповідних заходів, тому ризик випуску неякісного препарату практично відсутній [8]. Крім того, ДФ України 1 вид. зазначає, що консерванти не мають використовуватися як альтернатива GMP [9].

У зв'язку з вищевикладеним, ми вважали за доцільне здійснити контроль мікробної контамінації МЛФ фенсукцинала з різним вмістом компонентів, а також оцінити вплив останніх на мікробіологічну чистоту.

МЕТОЮ ДО СЛІДЖЕННЯ є вивчення мікробіологічних характеристик, а саме антимікробної дії та мікробіологічної чистоти МЛФ фенсукцинала різного складу.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Вивчення антимікробної дії зразків МЛФ фенсукцинала та її композицій проводили в дослідних *in vitro* методом дифузії в агар у модифікації “колодязів”. Метод засновано на здатності активно діючих речовин дифундувати в агар, що попередньо засіяний культурами мікроорганізмів [14]. Як тест-мікроорганізми були обрані: грампозитивні коки (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923); грамнегативні палички (*Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Escherichia coli* ATCC 25922). Антифунгальну активність визначали

по відношенню до дріжджеподібного грибу роду кандиди – *Candida albicans* ATCC 885-653. Ці мікроорганізми є на сьогодні основними збудниками запальних процесів м'яких тканин епідермісу [10].

При проведенні дослідів використовували однодобові суспензії бактеріальних мікроорганізмів у фізіологічному розчині, кінцевий стандарт яких становив для стафілокока – $2 \cdot 10^4$ КУО/мл, для кишкової палички і палички синьо-зеленого гною – $2 \cdot 10^5$ КУО/мл. Для дводобової культури дріжджеподібних грибів мікробне навантаження було $2 \cdot 10^6$ КУО/мл середовища Сабуро.

У чашки Петрі, що встановлені на горизонтальній поверхні, вносили по 10 мл незараженого агару (у випадку бактеріальних культур – м'ясо-пептонний агар (МПА), дріжджеподібного грибу – агар Сабуро), після затвердіння на його поверхні розміщували 3 циліндри із нержавіючої сталі, які мали діаметр 8 мм. Густе живильне середовище розплавляли, охолоджували до температури 45 °С і контамінували суспензіями тест-культури. По 20 мл контамінованого мікроорганізмами середовища виливали у чашки Петрі другим шаром і залишали до затвердіння, після чого циліндри виймали. Досліджені зразки МЛФ попередньо розплавляли при температурі 40 °С і вносили у лунки. Чашки Петрі витримували при кімнатній температурі протягом однієї години. Потім термостатували та інкубували бактеріальні культури протягом 18–24 годин при 35 °С, культуру дріжджеподібного грибу – витримували протягом 48 годин при 22 °С

Ступінь антимікробної дії експериментальних зразків визначали вимірюванням діаметру зони затримки росту тест-штамів мікроорганізмів. Дослідження проводили в шестикратних повторях відносно кожної культури.

Оцінку мікробіологічної чистоти зразків МЛФ фенсукцинала та її композицій здійснювали згідно з вимогами ДФ України 1 вид. (п. 2.6.12., 2.6.13.) методом прямого посіву. Мікробіологічну чистоту визначали у зразках одразу після виготовлення і тих, що знаходилися на зберіганні у прохолодному місці протягом 6, 12, 18 міс. [9]. В якості поживних середовищ використовували: МПА с 1 % глюкозою (середовище № 1) – для вирощування бактерій; агар Сабуро (середовище № 2) – для грибів; середовище збагачення для бактерій роду *Enterobacteriaceae* (середовище №3), агар Ендо (середовище № 4) і вісмутсульфіт агар для

Результати контролю мікробної контамінації композицій МЛФ фенсукцинару у різні терміни зберігання

Зразок (термін зберігання)	Кількість зразка, г	Розведення	Загальна кількість мікроорганізмів в 1 г зразка		Мікроорганізми		
			бактерій	грибів	родина Enterobacteriaceae	Staphylococcus aureus	Pseudomonas aeruginosa
№ 4 (0 міс.)	10	1:10	<10	<10	відсутність росту	відсутність росту	відсутність росту
№ 5 (0 міс.)	10	1:10	<10	<10	відсутність росту	відсутність росту	відсутність росту
№ 6 (0 міс.)	10	1:10	<10	<10	відсутність росту	відсутність росту	відсутність росту
№ 7 (0 міс.)	10	1:10	<10	<10	відсутність росту	відсутність росту	відсутність росту
№ 8 (0 міс.)	10	1:10	<10	<10	відсутність росту	відсутність росту	відсутність росту
№ 8 (6 міс.)	10	1:10	10	<10	відсутність росту	відсутність росту	відсутність росту
№ 8 (12 міс.)	10	1:10	10	<10	відсутність росту	відсутність росту	відсутність росту
№ 8 (18 міс.)	10	1:10	20	<10	відсутність росту	відсутність росту	відсутність росту

ідентифікації бактерій роду Enterobacteriaceae (середовище № 5), (середовище № 8) – для вирощування P. aeruginosa і S. aureus; (середовище № 9) – для виявлення пігменту піоціанін P. aeruginosa та солевий агар з манітом (середовище № 10) – для ідентифікації S. aureus.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Раніше було показано, що фенсукцинал не виказує антимікробного ефекту [12], проте до складу його МЛФ входять ДМСО та гліцерин, які самі в залежності від концентрації можуть покращувати показники мікробіологічної чистоти лікарської форми, а в окремих випадках – потенціювати протимікробну активність основної діючої сполуки [13].

У зв'язку з цим, нами проведено вивчення антимікробної активності МЛФ фенсукцинару з різним вмістом компонентів № 1–8 по відношенню до грам-позитивних, грам-негативних бактерій і дріжджоподібного грибу, результати наведено у таблиці 2.

Оцінка антимікробної дії показує, що зон затримки росту мікроорганізмів не спостерігається, тобто досліджувані зразки МЛФ, не мають антимікробних властивостей по відношенню до вищеназваних штамів (табл. 2).

Таблиця 2

Антимікробна активність зразків МЛФ з різним вмістом компонентів

№ зразку МЛФ	Тест-мікроорганізм			
	Staphylococcus aureus ATCC 25923	Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853	Escherichia coli ATCC 25922	Candida albicans ATCC 885-653
	Діаметр зон затримки росту мікроорганізмів, мм			
1–8	не має	не має	не має	не має

Нормування мікробіологічної чистоти різних композицій МЛФ фенсукцинару (табл. 3) проводилося як для готових лікарських засобів для місцевого та трансдермального застосування, тобто загальна кількість життєздатних аеробних мікроорганізмів в 1 г препарату повинна бути не більше 100 (бактерій і грибів) сумарно, не допускається наявності ентеробактерій, а також мікроорганізмів Staphylococcus aureus і Pseudomonas aeruginosa [9]. Результати контролю мікробної контамінації найбільш перспективного зразку МЛФ фенсукцинару (№ 8) та її композицій (№ 4–7) у різні терміни зберігання наведено в таблиці 3.

Виходячи з результатів табл. 3, можна констатувати, що перспективний зразок МЛФ фенсукцинару № 8, який зберігався протягом 18 місяців у алюмінієвій тубі в прохолодному місці, та його компоненти не мали росту мікроорганізмів родини Enterobacteriaceae, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa. Загальна кількість бактерій в 1 г зразка коливається до 20, грибів – до 10. За ступенем мікробної контамінації досліджувані комбінації МЛФ відповідають встановленим вимогам ДФ України 1 вид. [9].

Таким чином, дотримання належних умов виробництва МЛФ фенсукцинару, навіть у лабораторії, забезпечує її мікробіологічну стабільність при тривалому зберіганні і робить використання консерванту – недоцільним.

ВИСНОВКИ

Експериментальними дослідженнями визначено, що МЛФ фенсукцинару з різним вмістом допоміжних речовин не проявляє антимікробної дії та є мікробіологічно чистою за всіма показниками, що відповідає вимогам ДФ України 1 вид.

Верифікована мікробіологічна чистота МЛФ фенсукцинару при тривалому зберіганні дозволяє не включати додатково до складу антимікробний консервант.



ЛІТЕРАТУРА

1. Boulton, A. J. M. The diabetic foot : from art to science. The 18th Camillo Golgi lecture [Text] / A. J. M. Boulton // Diabetologia. – 2004. – Vol. 47, № 8. – P. 1343 – 1353.
2. Ляліс, М. О. Синдром стопи діабетика [Текст] / М. О. Ляліс, П. О. Герасимчук. – Тернопіль : Укр. мед. книга, 2001. – 276 с.
3. Горбенко, Н. И. Влияние фенсуцинала на показатели оксидативного стресса в митохондриях печени крыс со стрептозотоциновым диабетом [Текст] / Н. И. Горбенко // Пробл. эндокрин. патології. – 2004. – № 2. – С. 91 – 95.
4. Пат. 27795 UA, МПК (2006) А61К 9/06, А61К 9/107. Засіб для місцевого застосування, що проявляє протизапальну активність [Текст] / Ю. І. Караченцев, С. П. Кустова, М. О. Бойко [та ін.] (UA); заявник і патентовласник Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського АМН України (UA). – № u200708504; заявл. 24.07.07; опубл. 12.11.07, Бюл. № 18. – 6 с.
5. Фармацевтические и биологические аспекты мазей [Текст] / И. М. Перцев, А. М. Котенко, О. В. Чуешов, Е. Л. Халева. – Х. : Изд-во НФаУ, 2003. – 288 с.
6. Надлежащая производственная практика лекарственных средств [Текст] / под ред. Н. А. Ляпунова, В. А. Загория, В. П. Георгиевского, Е. П. Безуглой. – К. : Морион, 1999. – 896 с.
7. Медведова, Т. В. Консервирование лекарственных средств. Сообщ. 4. [Текст] / Т. В. Медведова, В. А. Оридорога // Фармаком. – 1994. – № 8. – С. 15 – 21.
8. Надлежащая производственная практика лекарственных средств. Активные фармацевтические ингредиенты. Готовые лекарственные средства [Текст] : руководство по качеству / под ред. Н. А. Ляпунова, В. А. Загория, В. П. Георгиевского. – К. : Морион, 2001. – 472 с.
9. Державна Фармакопея України [Текст] / Державне підприємство „Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-е вид. – Х. : РІРЕГ, 2001. – 556 с.
10. Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів [Текст] : метод. рекомендації ; [Ю. Л. Волянський та ін.]. – К., 2004. – 38 с.
11. Мікробіологічне обґрунтування технології та складу комплексних мазей на основі антисептиків та нестероїдних протизапальних засобів [Текст] / І. Л. Дикий, Ю. В. Козелкова, Н. І. Філімонова, О. Г. Гейдеріх // Фармацевт. журн. – 2006. – № 2. – С. 64 – 69.
12. Чувурин, А. В. Оптимизация синтеза антидиабетических средств в ряду амидов янтарной, бензилянтарной, камфорной кислот и их азагетероциклических производных [Текст] : автореф. дис. ... д-ра хим. наук : 15.00.02 / Чувурин Александр Викторович, Харьковский государственный фармацевтический институт. – Х., 1992. – 36 с.
13. Гладух, Є. В. Вивчення протимікробної активності мазі альганової [Текст] / Є. В. Гладух, О. П. Стрілець // Фармацевт. журн. – 2002. – № 4. – С. 90 – 92.

Відомості про авторів:

Бойко Марина Олександрівна, мол.наук. співроб. сектору технології лікарських форм лабораторії аналітичних та фізико-хімічних досліджень ДУ “Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського АМН України” (1998).
 Кустова Світлана Петрівна, канд.фарм. наук (1991), зав. сектором технології лікарських форм лабораторії аналітичних та фізико-хімічних досліджень ДУ “Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського АМН України” (2000).
 Стрілець Оксана Петрівна, кандидат фармацевтичних наук (2001), доцент кафедри біотехнології НФаУ (2004)
Адреса для листування: 61002, Україна, м. Харків, вул. Артема, 10; тел. роб. 8(057)700-45-40; 700-45-38.
 Бойко М.О. 8(095)-508-73-55, Кустова С.П. 8(095)-134-60-30; Воуко @ pos.ua або admin@ ipep.com. ua
 Стрілець О.П., 61002, Україна, м. Харків, вул. Мельникова, 12; тел.роб. 8(057)706-47-87.

УДК 54.02:661.122:579.873.13

П.А. Гордієнко¹, В.І. Чушов¹, О.В. Кудокоцева²
МІКРОБІОЛОГІЧНЕ ОБґРУНТУВАННЯ ТА СТВОРЕННЯ НОВОГО ТАБЛЕТОВАНОГО КОМБІНОВАНОГО СИНБІОТИКА З КИШКОВОРІЗЧИМ ПOKPИTTЯM

¹Національний фармацевтичний університет, м. Харків,
²Інститут проблем кріобіології і кріомедицини НАН України

Ключові слова: пребіотики, синбіотик, біфідо- та лактобактерії, життєздатність, таблетки.

Ключевые слова: пребиотики, синбиотик, бифидо- и лактобактерии, жизнеспособность, таблетки.

Key words: prebiotic, synbiotic, bifido- and lactobacteria, vitality, tablets.

Підбірано оптимальну композицію пребіотичних субстанцій інутан і лактулакс для стимуляції росту та накопичення біомаси біфідо- та лактобактерій. На основі ліофілізованої біомаси пробіотиків та підбіраної композиції інутану і лактулаксу отримано прямим пресуванням таблетований комбінований синбіотик з кишкворозчинним покриттям, на основі співполімеру метакрилової кислоти типу С - Kollicoat® MAE 100P. Нанесене покриття захищає таблетки від поглинання вологи, дії кислого середовища і не чинить негативного впливу на життєздатність біфідо- та лактобактерій в препараті.

Подобрана оптимальная композиция пребиотических субстанций инутан и лактулакс для стимуляции роста и накопления биомассы бифидо- и лактобактерий. На основе лиофилизированной биомассы пробиотиков и подобранной композиции инутана и лактулакса получен прямым пресованием таблетированный комбинированный синбиотик с кишечнорастворимым покрытием, на основе сополимера метакриловой кислоты типа С - Kollicoat® MAE 100P. Нанесенное покрытие защищает таблетки от поглощения влаги и не оказывает отрицательного влияния на жизнеспособность бифидо- и лактобактерий в препарате.

Optimum composition of prebiotic substances inutan and lactulax has been determined with purpose of stimulating growth and accumulation of bifido- and lactobacteria biomass. Based on lyophilized biomass of probiotics and the determined composition of inutan and lactulax a tableted combined synbiotic preparation with enteric coating was obtained by means of direct compression method. The obtained preparation contains filming agent being type C copolymer of metacrylic acid -Kollicoat® MAE 100P. The applied coating protects tablets against both moisture absorption and acid medium, whereas it does not affect vitality of bifido- and lactobacteria in the preparation.

Одним з ефективних засобів, направлених на ліквідацію дисбіозів і покращення травлення, є біотерапія за допомогою препаратів з живих мікробних культур - пробіотиків [1,2]. В останні роки в лікуванні дисбіозів спостерігається підвищений інтерес

до синбіотиків (раціональна комбінація пробіотиків з пребіотиками), обумовлений тим, що вони чинять більш високу терапевтичну дію, ніж пробіотики та пребіотики окремо. Найбільш перспективним є розробка комбінованих синбіотиків, які містять в препараті