

V.O. Shevchenko

The specific of filtration process in the manufacture of oral solutions in polymeric vials

Institute of Pharmacy Professionals Qualification Improvement,

National University of Pharmacy, Kharkov

Introduction. Oral method of administration of drugs is basic for a large group of products. It gives satisfactory results in sufficient justification of the choice of dosage form. The naturalness of introduction of the drug to the body, convenience and sufficient dosage accuracy are the main advantages of this method. Solutions are most common among liquid dosage forms. Therefore, their range is constantly extended. Solutions filtration is one of technological steps in production of oral pharmaceuticals.

Purpose. Investigation of the interaction of developed oral solutions of meldonium 5% and L-ornithine-L-aspartate 30% with the filter materials, which are widely used in industrial production in dynamic conditions.

Materials and methods. Oral solutions based on meldonium, L-ornithine-L-aspartate and filtration membranes on the basis of polyethersulfone (PES), polyvinylidene fluoride (PVDF), kapron and nylon were objects of studies. We filtered the solutions through the selected filter membranes.

Results. When creating oral solutions much attention is devoted to such indicators: transparency, pH, quantitative content of the active ingredients. Therefore, we studied the indicators of filtering membranes and developed medications compatibility.

Conclusions. The conducted research confirmed the possibility of using different filter materials with developed medications on the basis of the solutions of meldonium 5% and L-ornithine-L-aspartate 30% in the polyethylene package.

Key words: oral solution, filtering materials, polyethylene, containers.

Відомості про автора:

Шевченко В'ячеслав Олександрович - к. фарм. н., доцент, доцент кафедри загальної фармації та безпеки ліків, Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації, Національний фармацевтичний університет. Адреса: пл. Повстання 17, м. Харків, Україна, 61001, тел./факс (057) 732-27-98.

УДК 615.454.1:615.28:678.048

© КОЛЕКТИВ АВТОРІВ, 2016

О.С.Шпичак, О.П.Стрільць, О.І.Тихонов

ОБГРУНТУВАННЯ ВИБОРУ КОНСЕРВАНТА ПРИ РОЗРОБЦІ СКЛАДУ ГЕЛЮ «АРТПРОМЕНТ»

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Вступ. Питання мікробіологічної стабільності лікарських препаратів в процесі їх виробництва набувають все більшого актуального значення, оскільки контамінація сторонньою мікрофлорою може змінити не тільки фізико-хімічні властивості лікарських засобів (ЛЗ), але й призвести до втрати їх фармакологічної активності, ураження патогенними мікроорганізмами та накопичення токсичних речовин.

Мета. Обґрунтування вибору консерванта при розробці складу гелю «Артропомент» протизапальної та місцевоанестезуючої дії, розробленого на основі стандартизованої субстанції фенольного гідрофобного препарату прополісу та інших активних фармацевтичних інгредієнтів для комплексного лікування

захворювань органів рухового апарату та м'язово-скелетних травм, характерних для спортивної медицини.

Матеріали та методи. Для проведення запланованих досліджень та обробки одержаних результатів, були використані мікробіологічні, фізико-хімічні та статистичні методи досліджень.

Результати. Експериментально встановлено найбільш ефективну комбінацію консервантів у складі розробленого гелю – натрію бензоат/ніпагін (0,5/0,1%), що є більш доцільним для підвищення безпеки досліджуваного лікарського препарату та зменшення його побічних ефектів.

Висновки. Проведені дослідження по вивченню «ефективності антимікробних консервантів» свідчать про необхідність введення до складу розробленого гелю «Артпромент» комбінації консервантів, що складається з ніпагіну – 0,1 % та натрію бензоату – 0,5 %.

Ключові слова: гель «Артпромент», ефективність антимікробних консервантів, мікробіологічна чистота.

Вступ. При розробці лікарських препаратів (ЛП) особлива увага приділяється питанням мікробіологічної стабільності лікарських форм (ЛФ) в процесі її виробництва, а також використання та зберігання, оскільки контамінація сторонньою мікрофлорою може змінити не тільки фізико-хімічні властивості ЛЗ, але й призвести до втрати їх фармакологічної активності, ураження патогенними мікроорганізмами та накопичення токсичних речовин [1, 6].

М'яка ЛФ містить достатньо значну кількість вологи, що сприяє розмноженню мікроорганізмів, які використовують складові компоненти гелю для живлення. В зв'язку з цим, згідно з вимогами ДФУ, до складу ЛФ рекомендується введення антимікробних консервантів [3]. Поєднання декількох антимікробних консервантів дозволяє розширити спектр їх активності та запобігти можливості формування до консервантів резистентних штамів мікроорганізмів.

Мета. Обґрунтування вибору консерванта при розробці складу гелю «Артпромент» протизапальної та місцевоанестезуючої дії, розробленого на основі стандартизованої субстанції фенольного гідрофобного препарату прополісу та інших активних фармацевтичних інгредієнтів для комплексного лікування захворювань органів рухового апарату та м'язово-скелетних травм, характерних для спортивної медицини [4, 5].

Матеріали та методи. При виборі консерванту необхідно враховувати терапевтичну дію досліджуваного препарату, взаємодію консерванту з іншими компонентами ЛФ, безпечність, діапазон рН, забезпечення стабільності готового ЛЗ та його економічну вигідність. Тому, з метою вибору антимікробних агентів, при розробці складу гелю «Артпромент» нами була вивчена активність найпоширеніших в Україні консервантів, дозволених для застосування у фармацевтичній галузі.

Для проведення експериментальних досліджень були обрані бензоат натрію та ніпагін (метилпарагідроксibenзоат) у різних концентраціях та їх комбінації. Визначення ефективності антимікробних консервантів проводили за методикою ДФУ 1.4, п. 5.1.3 [2]. Перед проведенням досліджень проводили досліди на відповідність ростових властивостей поживних середовищ. Результати експериментальних досліджень наведені у табл. 1.

Згідно методики ДФУ [5] зразки гелів з різними консервантами, які знаходились у первинному пакованні, інокулювали зависсю тест-мікроорганізмів та зберігали їх при температурі 20-25 °С у захищеному від світла місці, після

чого, проби препарату висівали на відповідне щільне поживне середовище для визначення життєздатних клітин. Дослідження проводили у динаміці: у свіжевиготовлених зразках та через 2 доби, 7 діб, 14 діб і 28 діб, згідно вимог ДФУ, що висуваються до засобів для зовнішнього застосування.

Таблиця 1

Ростові властивості поживних середовищ

Тест-штами мікроорганізмів	Поживне середовище	Умови культивування		Висновок
		Температура, °С	Термін культивування	
Staphylococcus aureus ATCC 6538	Соєво-казеїнове	30-35 °С	18-24 год.	морфологія колоній і клітин типова
Pseudomonas aeruginosa ATCC 9027	Соєво-казеїнове	30-35 °С	18-24 год.	морфологія колоній і клітин типова
Candida albicans ATCC 885-653	Сабуро-декстрозне	20-25 °С	2-3 доби	морфологія колоній і клітин типова
Aspergillus brasiliensis ATCC 16404	Сабуро-декстрозне	20-25 °С	5-7 діб	морфологія колоній і клітин типова

Ефективність консервуючих агентів оцінювали за показником – логарифм зменшення концентрації життєздатних мікроорганізмів у досліджуваних зразках гелю. Результати проведеного експерименту наведені в табл. 2.

Результати та їх обговорення. Дані табл. 1 свідчать про те, що усі культури мікроорганізмів відповідали таксономічному позначенню штаму, а морфологія колоній при культивуванні на поживних середовищах і морфологія клітин при мікроскопії є типовою.

Результати табл. 2 вказують на те, що зразки гелю з консервантом натрію бензоатом у концентрації 0,25 % зменшують кількість життєздатних мікроорганізмів по відношенню до грампозитивних бактерій Staphylococcus aureus ATCC 6538, логарифм зменшення через 2 доби і 7 діб складає відповідно 2,35 і 3,25, через 14 діб життєздатні клітини тест-мікроорганізму не було виявлено. По відношенню до грамнегативної культури Pseudomonas aeruginosa ATCC 9027 через 2 доби зберігання інокульованих зразків Lg зменшення вихідного мікробного навантаження склав 1,68 (норма 2,0), по відношенню до культури грибу Aspergillus brasiliensis ATCC 16404 через 14 діб даний показник дорівнював 1,75 (норма 2,0), що не відповідає вимогам ДФУ [65].

Активність антимікробних консервантів у досліджуваних зразках

Консервант	Концентрація, %	Мікробне навантаження після інокуляції, lg КУО/мл	Lg зменшення вихідного мікробного навантаження (вимоги ДФУ/зразок)			
			2 доби	7 діб	14 діб	28 діб
1	2	3	4	5	6	7
<i>Staphylococcus aureus ATCC 6538</i>						
Натрію бензоат	0,25	5,74	2/2,35	3/3,25	НВ	НЗ/НВ
Натрію бензоат	0,50	5,74	2/3,35	3/4,05	НВ	НЗ/НВ
Ніпагін	0,1	5,66	2/1,97	3/3,05	НВ	НЗ/НВ
Ніпагін	0,2	5,39	2/2,12	3/3,25	НВ	НЗ/НВ
Ніпагін/натрію бензоат	0,1/0,5	5,39	2/2,52	3/3,72	НВ	НЗ/НВ
Ніпагін/натрію бензоат	0,2/0,25	5,54	2/3,95	3/НВ	НВ	НЗ/НВ
<i>Pseudomonas aeruginosa ATCC 9027</i>						
Натрію бензоат	0,25	5,74	2/1,68	3/3,14	НВ	НЗ/НВ
Натрію бензоат	0,50	5,74	2/2,17	3/3,05	НВ	НЗ/НВ
Ніпагін	0,1	5,47	2/1,57	3/2,92	3,55	НЗ/НВ
Ніпагін	0,2	5,74	2/1,71	3/3,14	3,88	НЗ/НВ
Ніпагін/натрію бензоат	0,1/0,5	5,74	2/2,23	3/3,41	НВ	НЗ/НВ
Ніпагін/натрію бензоат	0,2/0,25	5,74	2/2,15	3/3,27	НВ	НЗ/НВ

Примітка*: НЗ – число мікроорганізмів не збільшується; НВ – життєздатних клітин тест-мікроорганізмів не виявлено.

1	2	3	4	5	6	7
<i>Candida albicans ATCC 885-653</i>						
Натрію бензоат	0,25	5,54	1,37	3,37	2/НВ	НЗ/НВ
Натрію бензоат	0,50	5,54	1,24	3,37	2/3,85	НЗ/НВ
Ніпагін	0,1	5,39	1,20	3,22	2/НВ	НЗ/НВ
Ніпагін	0,2	5,39	1,45	3,52	2/НВ	НЗ/НВ
Ніпагін/ натрію бензоат	0,1/0,5	5,66	1,53	3,95	2/НВ	НЗ/НВ
Ніпагін/ натрію бензоат	0,2/0,25	5,66	1,47	3,77	2/ НВ	НЗ/НВ
<i>Aspergillus brasiliensis ATCC 16404</i>						
Натрію бензоат	0,25	5,69	1,27	1,52	2/ 1,75	НЗ/НВ
Натрію бензоат	0,50	5,66	1,35	2,57	2/1,95	НЗ/НВ
Ніпагін	0,1	5,54	1,25	1,89	2/ 1,98	НЗ/НВ
Ніпагін	0,2	5,47	1,92	1,77	2/ 2,05	НЗ/НВ
Ніпагін/ натрію бензоат	0,1/0,5	5,36	1,45	3,0	2/ НВ	НЗ/НВ
Ніпагін/ натрію бензоат	0,2/0,25	5,54	1,27	2,8	2/3,5	НЗ/НВ

Експериментальні зразки досліджуваного гелю, до складу яких входив натрію бензоат у кількості 0,5 %, проявили свою активність по відношенню до грамнегативних (*Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027), грампозитивних (*Staphylococcus aureus* ATCC 6538) бактерій та до дріжджеподібного грибу роду Кандида (*Candida albicans* ATCC 885-653), однак у зразках інокульованих *Aspergillus brasiliensis* ATCC 16404, через певний проміжок часу (14 діб) спостерігалось збільшення кількості життєздатних мікроорганізмів (Lg зменшення вихідного мікробного навантаження складав 1,98, що менше ніж за вимогами – 2,0), що є недопустимим згідно з вимогами ДФУ, що висуваються до ЛЗ для місцевого застосування.

Дані представлені в табл. 2, що стосуються зразків гелю з консервантом ніпагіном у концентраціях 0,1 % та 0,2 % свідчать про те, що по відношенню до грампозитивної культури *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 через 2 доби зберігання інокульованих зразків (ніпагін 0,1 %) логарифм зменшення числа клітин знаходився на рівні менше 2,0 і складав 1,97. По відношенню до грамнегативної культури *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027 після 2-х діб зберігання інокульованих зразків з ніпагіном у концентрації 0,1 % та з ніпагіном

0,2 %, логарифм зменшення кількості життєздатних клітин знаходився на рівні менше 2,0 і складав 1,57 і 1,71 відповідно. Через 7 діб для зразків гелю з консервантом ніпагіном у концентрації 0,1 % даний показник становив менше 3,0 (норма) – 2,92. Через 14 діб зберігання активність даного зразку по відношенню до культури гриба *Aspergillus brasiliensis* ATCC 16404 була не ефективною, логарифм зменшення життєздатних клітин складав 1,98 при нормі 2,0. Таким чином, результати дослідження зразків розробленого гелю «Артпромент» з консервантом ніпагіном у концентраціях 0,1 % та 0,2% показали, що дані зразки не відповідають вимогам ДФУ за показником «ефективність антимікробних консервантів».

Експериментально встановлено, що зразки гелю, які містили комбінацію консервантів натрію бензоат/ніпагін (0,5/0,1%) і натрію бензоат/ніпагін (0,25/0,2%) повністю відповідають вимогам ДФУ за показником «ефективність антимікробних консервантів» по відношенню до грампозитивних *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, грамнегативних *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027 культур мікроорганізмів та по відношенню до культур грибів *Candida albicans* ATCC 885-653, *Aspergillus brasiliensis* ATCC 16404 протягом усього терміну зберігання інокульованих зразків. Результати експерименту свідчать про те, що дані зразки є перспективними для подальшого використання при розробці складу гелю для зовнішнього застосування, але нами було обрано найбільш ефективну комбінацію консервантів у складі гелю – натрію бензоат/ніпагін (0,5/0,1%), що є більш доцільним для підвищення безпеки досліджуваного лікарського препарату та зменшення його побічних ефектів.

Таким чином, проведені дослідження по вивченню «ефективності антимікробних консервантів» свідчать про необхідність введення до складу розробленого гелю «Артпромент» комбінації консервантів, що складається з ніпагіну – 0,1 % та натрію бензоату – 0,5 %.

Висновки. Проведено дослідження відносно вибору консерванта при розробці складу гелю «Артпромент», розробленого на основі стандартизованої субстанції фенольного гідрофобного препарату прополісу та інших активних фармацевтичних інгредієнтів для комплексного лікування захворювань органів рухового апарату та м'язово-скелетних травм, характерних для спортивної медицини. Встановлено найбільш ефективну комбінацію консервантів у складі гелю – натрію бензоат/ніпагін (0,5/0,1%), що є більш доцільним для підвищення безпеки досліджуваного лікарського препарату та зменшення його побічних ефектів.

Література

1. Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів: метод. рек. / Ю. Л. Волянський, І. С. Гриценко, В. П. Ширококов та ін. – К., 2004. – 38 с.
2. Державна фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 1–е вид., 4 допов. – Х.: Держ. п–во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2011. – 540 с.
3. Державна Фармакопея України: в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х.: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.

4. Пат. 80917 Україна, МПК А61К 9/06, А61К 35/00. Гель для місцевого лікування запальних захворювань опорно-рухового апарату на основі продуктів бджільництва / Шпичак О. С., Тихонов О. І., Баранова І. І. – № 10 2013 00514 ; заявл. 15. 01. 2013; опубл. 10. 06. 2013, Бюл. № 11. – 4 с.

5. Шпичак О. С. Теоретичне та експериментальне обґрунтування складу гелю протизапальної та місцевоанестезуючої дії для застосування в спортивній медицині / О. С. Шпичак, О. І. Тихонов // Фармацевтичний журнал. – 2014. – № 2. – С. 54-63.

6. Vu N. Quality Control: Microbial Limit Tests for Nonsterile Pharmaceuticals, Part 2 / N. Vu, Lou R. J., Kupiec T.C. // International Journal of Pharmaceutical Compounding. – 2014. – Vol. 18, № 4. – P. 305-310.

О.С.Шпичак, О.П.Стрилец, А.И.Тихонов

Обоснование выбора консерванта при разработке состава геля «Артпромент»

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

Вступление. Вопросы микробиологической стабильности лекарственных препаратов в процессе их производства приобретают все большее актуальное значение, поскольку контаминация посторонней микрофлорой может изменить не только физико-химические свойства ЛС, но и привести к потере их фармакологической активности, поражения патогенными микроорганизмами и накоплению токсичных веществ.

Цель. Обоснование выбора консерванта при разработке состава геля «Артпромент» противовоспалительного и местноанестезирующего действия, разработанного на основе стандартизированной субстанции фенольного гидрофобного препарата прополиса и других активных фармацевтических ингредиентов для комплексного лечения заболеваний органов двигательного аппарата и мышечно-скелетных травм, характерных для спортивной медицины.

Материалы и методы. Для проведения запланированных исследований и обработки полученных результатов, были использованы микробиологические, физико-химические и статистические методы исследований.

Результаты. Экспериментально установлено наиболее эффективную комбинацию консервантов в составе разработанного геля – натрия бензоат / нипагин (0,5/0,1%), что является более целесообразным для повышения безопасности исследуемого лекарственного препарата и уменьшения его побочных эффектов.

Выводы. Проведенные исследования по изучению «эффективности антимикробных консервантов» свидетельствуют о необходимости введения в состав разработанного геля «Артпромент» комбинации консервантов, состоящей из нипагина – 0,1% и натрия бензоата – 0,5%.

Ключевые слова: гель «Артпромент», эффективность антимикробных консервантов, микробиологическая чистота.

О.С.Шпичак, О.П.Стрилец, О.И.Тихонов

Substantiation of the preservative choice when developing the composition of “artproment” gel

National University of Pharmacy, Kharkiv

Introduction. The issues of the microbiological stability of drugs in the process of their manufacture are of great relevance since microbial contamination of the extraneous microflora can change not only the physical and chemical properties of drugs, but also

lead to the loss of the pharmacological activity, affection by pathogenic microorganisms and accumulation of toxic substances.

The aim of the work was to substantiate the choice of the preservative when developing the composition of “Artproment” gel with the local anesthetic and anti-inflammatory action developed on the basis of the standardized substance of hydrophobic phenolic propolis product (HPPP) and other active pharmaceutical ingredients for the complex treatment of diseases of the locomotor apparatus and musculoskeletal injuries that are characteristic of sports medicine.

Materials and methods. To conduct the planned research and processing the results obtained, there were used microbiological, physicochemical and statistical methods of study.

Results. Combination of preservatives sodium benzoate/nipagin (0.5 / 0.1%) was experimentally found to be most effective in the composition of the developed gel. It is more appropriate to improve the safety of the drug under research and reduce its side effects.

Conclusions. The studies on the effectiveness of antimicrobial preservatives indicate the need for introduction of the combination of preservatives which consists of nipagin – 0.1% and sodium benzoate – 0.5% in the composition of “Artproment” gel.

Key words: “Artproment” gel, effectiveness of antimicrobial preservatives, microbiological purity.

Відомості про авторів:

Шпичак Олег Сергійович – канд.фарм. наук, доцент; доцент кафедри аптечної технології ліків ім. Д.П. Сала Національного фармацевтичного університету. Адреса: 61168, Україна, м. Харків, вул. Валентинівська, 4, кафедра аптечної технології ліків ім. Д.П. Сала НФаУ, тел.: +38 (0572)-67-91-84.

Стрільць Оксана Петрівна – д. фарм. наук, професор; професор кафедри біо-технології Національного фармацевтичного університету. Адреса: 61168, Україна, м. Харків, вул. Валентинівська, 4, кафедра біотехнології НФаУ, тел.: +38 (057) 778-67-64.

Тихонов Олександр Іванович – Лауреат Державної премії України в галузі науки і техніки, Заслужений діяч науки і техніки України, Заслужений винахідник СРСР, академік Української академії наук, д. фарм. наук, заслужений професор Національного фармацевтичного університету. Адреса: 61168, Україна, м. Харків, вул. Валентинівська, 4, кафедра косметології і аромології НФаУ.

УДК: 615.014.2:615.32:615.281.9

© КОЛЕКТИВ АВТОРІВ, 2016

Л.І. Шульга, І.О. Журавель, С.І. Трутаєв

РОЗРОБКА ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ У ФОРМІ ЗБОРІВ: ОБГРУНТУВАННЯ ВИБОРУ СКЛАДОВИХ КОМПОНЕНТІВ

Національний фармацевтичний університет, м. Харків,

Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації, м. Харків

Вступ. Розробка фітопрепаратів, зокрема зборів для стоматології, передбачає комплекс досліджень, серед яких вибір лікарської рослинної сировини і визначення її вмісту. Оскільки, мікробна інфекція є етіологічним чинником розвитку запальних хвороб ротової порожнини, реалізувати означене можливо мікробіологічним вивченням.