

Резюме

Стрілець О.П., Калюжная О.С., Стрельников Л.С. Створення комбінованих таблеток для лікування артеріальної гіпертензії. Вибір допоміжних речовин.

За допомогою методу математичного планування експерименту досліджено вплив допоміжних речовин на основні показники якості комбінованих таблеток для лікування артеріальної гіпертензії, отриманих методом прямого пресування. Встановлено оптимальні концентрації МКЦ, крохмалю картопляного, лактози моногідрата.

Ключові слова: таблетки, допоміжні речовини, математичний аналіз.

Резюме

Стрилец О.П., Калюжная О.С., Стрельников Л.С. Создание комбинированных таблеток для лечения артериальной гипертензии. Выбор вспомогательных веществ.

С помощью метода математического планирования эксперимента исследовано влияние вспомогательных веществ на основные показатели качества комбинированных таблеток для лечения артериальной гипертензии, полученных методом прямого прессования. Установлены оптимальные концентрации МКЦ, крахмала картофельного, лактозы моногидрата.

Ключевые слова: таблетки, вспомогательные вещества, математический анализ.

Summary

Strilets O.P., Kalyuzhnaya O.S., Strelnikov L.S. Creation of combined tablets for the treatment of arterial. choice of excipients.

It was studied the effect of excipients on the basic parameters as the combined tablets for the treatment of hypertension obtained by direct compression using the method of mathematical planning of experiment. It was found the optimum concentration of microcrystalline cellulose, potato starch, lactose monohydrate.

Key words: tablets, excipients, mathematical analysis.

Рецензент: д.мед.н., проф. О.П.Гудзенко

УДК 615.468.21: 582.272: 582.632.2

МІКРОБІОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ПЕРЕВ'ЯЗУВАЛЬНИХ ЗАСОБІВ З ГУСТИМ ЕКСТРАКТОМ КОРИ ДУБА

Н.В. Хохленкова, Т.Г. Ярних, О.М. Купріянова
Національний фармацевтичний університет (Харків)

Вступ

Для лікування ранового процесу як в амбулаторних, так і в стаціонарних умовах найчастіше використовуються такі безпечно сильні та ефективні групи лікарських засобів, як антибіотики та антисептики, переважно синтетичного походження. Масове їх використання та вузький спектр застосовуваних препаратів призводить до зниження їх антибактеріальної активності через виникнення стійких госпітальних штамів патогенних мікроорганізмів [10]. Це обумовлює потребу пошуку нових антисептичних ранозагоювальних препаратів, а саме - фармакологічно активних перев'язувальних засобів, активних щодо більшості мікроорганізмів, присутніх у інфікованій та гнійній рані. Особливу цікавість викликає розробка готових перев'язувальних засобів на основі сировини природного походження, наприклад з густим екстрактом кори дуба (ГЕКД), що має антимікробну, протизапальну, мембраностабілізуючу та кровоспинну дію [4]. Відомо, що при зовнішньому застосуванні препаратів на основі кори дуба на рановій поверхні відбувається утворення захисної плівки, обумовлене реакціями між білками ранового ложа з дубильними речовинами. Це викликає протизапальний та анальгетичний ефект, зменшується виділення ексудату [6,7,9].

Одним, з показників, що характеризують якість лікарських засобів, є мікробіологічна чистота. Високий рівень мікробної контамінації істотно впливає на якість готових лікарських засобів і становить велику небезпеку, як для стабільності препарату, так і для людини. Крім руйнування лікарських речовин, мікроорганізми здатні продукувати різні токсини, органічні кислоти, аміни, що можуть стати причиною різкого погіршення стану хворого.

Рослинні екстракти та інші препарати на основі сировини природного походження мають високу вірогідність мікробної контамінації. Саме тому у світовій практиці існують достатньо жорсткі вимоги щодо показників якості та чистоти фітосировини та препаратів на її основі [8,11-13].

Забезпечення якості за показником "Мікробіологічна чистота" визначається вхідним контролем сировини і допоміжних речовин, контролем санітарно-гігієнічного стану виробничих приміщень, повітря, устаткування, технологічного одягу персоналу, а також перевіркою мікробної контамінації напівфабрикатів на всіх стадіях технологічного процесу аж до готової продукції й упакування [3]. З метою запобігання зростанню мікробного забруднення в процесі зберігання або використання лікарські засоби повинні мати ефективну консервуючу дію. Мікробіологічну чистоту забезпечують або за рахунок уведення до складу лікарського засобу антимікробних консервантів, або за рахунок антимікробної консервуючої активності діючих речовин і належних умов виробництва [3].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами: робота виконана згідно із планом науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету "Створення складу і технології одержання біологічно-активних речовин та лікарських засобів природного походження" (№ державної реєстрації 0103U000477).

Метою нашої роботи було визначення ефективності антимікробної консервуючої дії та розробка методики випробування на мікробіологічну чистоту перев'язувальних засобів з густим екстрактом кори дуба, розроблених на кафедрі технології ліків Національного фармацевтичного університету [4,5].

Матеріали і методи дослідження

Об'єктами дослідження були перев'язувальні засоби з ГЕКД, а саме серветка та пластир.

Випробування ефективності антимікробної консервуючої дії перев'язувальних засобів з ГЕКД проводили за методикою ДФУ 1.4. Для визначення ефективності консервуючої дії використовували наступні тест штами мікроорганізмів: *Staphylococcus aureus* ATCC 6538; *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027; *Candida albicans*

ATCC 885/653; *Aspergillus brasiliensis* ATCC 16404. Бактерії культивували при температурі 30-35 °С протягом 18-24 годин на густому соєво-казеїновому живильному середовищі (ДФУ 1.4., 2.6.12), гриби - на густому живильному Сабуро-декстрозному середовищі без додавання антибіотиків, *Candida albicans* - при температурі від 20 °С до 25 °С протягом 48 годин, культуру *A. brasiliensis* - при температурі від 20 °С до 25 °С протягом одного тижня. Готували робочі суспензії монокультур тест-мікроорганізмів у стерильному 0,9 % розчині натрію хлориду.

Кожний контейнер із випробовуваним перев'язувальним засобом інокулювали суспензією, що містить один з тест-мікроорганізмів, забезпечуючи мікробне навантаження від 10^5 КУО до 10^6 КУО у 1 пластирі (серветці). Для одержання однорідного розподілу мікроорганізмів контаміновані зразки ретельно перемішували. Інокульовані зразки лікарського засобу витримували при температурі від 20 °С до 25 °С у захищеному від світла місці.

З кожного зразка, що досліджується відбирали проби одразу після контамінації, через 2, 7, 14 і 28 діб та проводили визначення життєздатних клітин бактерій і грибів у 1 серветці (пластирі) методом висівання на чашки Петрі.

Критерієм оцінки ефективності консервуючої дії служило зниження числа життєздатних клітин мікроорганізмів у зразках за визначений період часу після їх контамінації. Результати дослідження перев'язувальних засобів з густим екстрактом кори дуба представлені у таблиці 1.

З даних таблиці 1 видно, що у випробуваних зразках після контамінації спостерігається швидка загибель бактерій. По ефективності антимікробної консервуючої дії по відношенню до бактерій серветки та пластир з ГЕКД відповідають вимогам критерію А; ефективність консервуючої дії по відношенню до грибів знаходиться на рівні вимог критерію В [1].

Перев'язувальні засоби, які не стерилізуються в процесі виробництва, можуть бути контаміновані мікроорганізмами і тому повинні випробуватися на мікробіологічну чистоту. Іспит на мікробіологічну чистоту включає кількісне визначення життєздатних бактерій і грибів, а також виявлення визначених видів мікроорганізмів, наявність яких неприпустимо в нестерильних лікарсь-

ких засобах [1]. Іспит проводять в асептичних умовах, застосовуючи методи і живильні середовища, що наведені в ДФУ.

Таблиця 1

Ефективність антимікробної консервуючої дії перев'язувальних засобів з ГЕКД

Експозиція	log зниження числа мікроорганізмів							
	S. aureus ATCC 6538	P. aeruginosa ATCC 9027	C. albicans ATCC 885-653	A. brasiliensis ATCC 16404	S. aureus ATCC 6538	P. aeruginosa ATCC 9027	C. albicans ATCC 88553	A. niger ATCC 16404
	Пластир з ГЕКД				Серветка з ГЕКД та альгінатом натрію			
Вихідний висів	НВ	0,92	0,47	0,34	НВ	0,99	0,31	0,28
2 доби	НВ	2,29	0,55	0,78	НВ	1,19	0,58	0,78
7 діб	НВ	2,28	1,03	1,13	НВ	2,35	0,96	1,06
14 діб	НВ	3,36	1,24	1,31	НВ	2,35	1,19	1,27
28 діб	НВ	3,44	1,32	1,4	НВ	НВ	1,28	1,39

Тому наступним етапом наших досліджень стала розробка методики випробування перев'язувальних засобів з ГЕКД на мікробіологічну чистоту та перевірка придатності методики у відповідності до ДФУ 1.4. (розділи 2.6.12, 2.6.13) [1].

Для проведення випробувань з визначення мікробіологічної чистоти готували зразки перев'язувальних засобів, для чого десять серветок (пластирів), відібраних у випадковому порядку, звільняли від захисного покриття за допомогою стерильного пінцета й поміщали у стерильні пластмасові або скляні лотки. Переносили у емність, що містить не менше 500 мл типової нейтралізуючої речовини (об'єм розведення встановлено на підставі експериментальних даних) та енергійно струшували протягом 30 хв.

Випробування проводили методом глибинного висівання відповідно до вимог ДФУ. Готували не менше 2 чашок Петрі з кожним живильним середовищем. Чашки з соєво-казеїновим агаром інкубували при температурі від 30 °С до 35 °С від 3 до 5 діб, чашки з Сабуро-декстрозним агаром - при температурі від 20 °С до 25 °С від 5 до 7 діб. Відбирали чашки, на яких кількість колоній не перевищувала 250 при визначенні ТАМС та 50 при визначенні ТУМС. Для кожного живильного сере-

довища обчислювали середнє арифметичне значення числа колоній та визначали число КУО в одному пластирі (серветці).

Для контролю умов випробування проводили негативний контрольний дослід, використовуючи обраний розчинник замість випробовуваного зразка.

Для перевірки придатності розробленої методики випробування перев'язувальних засобів готували зразки, як зазначено в методиці, використовуючи фосфатний буферний розчин, що містив стандартизовані стабільні суспензії тест-мікроорганізмів. Готували робочі суспензії мікроорганізмів (у буферному розчині з натрію хлоридом і пептоном рН 7.0), які містять близько 100 КУО/мл. Для перевірки придатності методики використовували суспензію кожного мікроорганізму окремо в присутності й у відсутності випробовуваного зразка. До зразка перев'язувального засобу, підготовленого згідно з методикою, та до контрольного зразка (що не містить випробовуваного лікарського засобу) додавали відповідний об'єм суспензії тест-мікроорганізму, щоб забезпечити інокулум, який містить не більше 100 КУО. Підготовлені зразки висівали на підходящі живильні середовища. Проводили інкубацію посівів, після чого підраховували кількість колоній тест-мікроорганізмів на чашках Петрі. Результати, отримані при підрахунку кожного з тест-мікроорганізмів, відрізняються не більше ніж у 2 рази, що свідчить про придатність методики випробування на загальну кількість життєздатних аеробних мікроорганізмів.

Для перевірки придатності методики випробувань щодо окремих видів мікроорганізмів готували зразки у відповідності до розробленої методики, та проводили випробування відповідно до ДФУ 1.4. (розділи 2.6.12, 2.6.13) [1].

У результаті проведених досліджень встановлено, що в умовах випробування, зазначених у методиці, за наявності випробовуваних зразків спостерігається ріст тест-мікроорганізмів та отримано позитивні результати їх ідентифікації, що свідчить про придатність розробленої методики випробувань на окремі види мікроорганізмів. Результати досліджень по визначенню мікробіологічної чистоти у перев'язувальних засобах з ГЕКД наведено у таблиці 2.

**Дослідження мікробіологічної чистоти
перев'язувальних засобів з ГЕКД**

Показник	Критерій прийнятності	Об'єкт	
		Серветка	Пластир
ТАМС	10 ²	34	56
ТУМС	10 ¹	5	4
<i>Staphylococcus aureus</i>	відсутність	відсутність	відсутність
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	відсутність	відсутність	відсутність

Нормування мікробіологічної чистоти перев'язувальних засобів з ГЕКД встановлено відповідно до ДФУ 1.4. як до трансдермальних пластирів (ТАМС не більше 10², ТУМС не більше 10¹, відсутність *Staphylococcus aureus* та *Pseudomonas aeruginosa* в одній серветці (пластирі).

Висновки

1. У результаті проведених досліджень встановлено, що розроблена технологія виробництва перев'язувальних засобів за умови використання вихідної продукції належної якості та забезпечення асептичних умов виробництва дозволяє досягти необхідної мікробіологічної чистоти без використання додаткових антимікробних консервантів.

2. Розроблено методика випробування на мікробіологічну чистоту перев'язувальних засобів з ГЕКД та перевірено її придатність у відповідності до вимог ДФУ 1.4. Мікробіологічна чистота досліджених серій пластиру та серветок відповідає вимог ДФУ 1.4.

3. Розроблена методика випробування на мікробіологічну чистоту буде використана при контролі якості перев'язувальних засобів з густим екстрактом кори дуба.

Література

1. Державна Фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". - 1-е вид. Доповнення 4. - Харків: Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". - 2011. - 539 с.
2. Ляпунов Н.А. Антимікробные консерванты в составе готовых лекарственных средств / Н. А. Ляпунов, Е. Г. Жемерова, Е. П. Безуглая, Е. В. Дунай // Фармація. - 2004. - №1. - С. 13-15.

3. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2011 Лікарські засоби. Належна виробнича практика / М. Ляпунов, О. Безугла, О. Соловійов [та ін.]. - Київ, МОЗ України, 2011. - 169 с.

4. Патент 53420 України на корисну модель МПК (2006) А61К 36/49, А61К 129/00, А61К 31/08. Спосіб одержання засоби з протизапальною, мембраностабілізуючою та антимікробною активністю / Хохленкова Н. В., Ярних Т. Г., Буряк М. В., Яковлева Л. В., Ткачова О. В. - № и 2010 02924; заявл. 15.03.10; опубл. 11.10.10, Бюл. 19.

5. Хохленкова Н.В. Розробка антисептичних ранозагоювальних серветок з густим екстрактом кори дуба та натрію альгінатом / Хохленкова Н.В., Купріянова О.М. // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П.Л. Шупика. - Київ, 2011. - С. 565-569.

6. Ярних Т.Г. Застосування кори дуба звичайного в науковій, народній і гомеопатичній медицині / Т.Г. Ярних, Н.В. Хохленкова, В.М. Чушенко, М.В. Буряк // Фармацевт-практик. - 2009. - № 2. - С.48-50.

7. Antimicrobial and antioxidative enrichment of oak (*Quercus robur*) bark by rotati on plan ar extraction using extrachrom / S. Andrensek, B. Simonovska, I. Vouk, P. Fyhrquistb [et al.] // International Journal of Food Microbiology. - 2004. 92(2). - P. 181-187.

8. EMEA. Points to Consider on Good Agricultural and Collection Practice for Starting Materials of Herbal Origin. / EMEA/HMPWP/31/99// Review. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMEA). - London, 2002.

9. Gibbons S. Plants as a source of bacterial resistance modulators and anti-infective agents / S. Gibbons // Phytochemistry Reviews. - 2005. № 4. - P. 63-78.

10. Kane D.P. Chronic wound healing and chronic wound management. In: Chronic Wound Care / D.P. Kane // A Clinical source book for healthcare professionals. - 4th ed. - Malvern, PA: HMP Communications, 2007. - P. 11-23.

11. Mukherjee P.W. Quality control of herbal drugs: an approach to evaluation of botanicals / P.W. Mukherjee // Business Horizons Publishers. - New Delhi, India, 2002.

12. WHO Guidelines on good agricultural and collection practices (GACP).- World Health Organization.- Geneva, 2003.

13. WHO Monographs on Selected Medicinal Plants // World Health Organization. - Geneva, 2002. - Vol. 2.

Резюме

Хохленкова Н.В., Ярних Т.Г., Купріянова О.М. *Мікробіологічні дослідження перев'язувальних засобів з густим екстрактом кори дуба.*

Проведені дослідження ефективності консервуючої дії перев'язувальних засобів з густим екстрактом кори дуба дозволили не включати до їх складу додатковий антимікробний консервант. Розроблена методика визначення мікробіологічної чистоти перев'язувальних засобів з густим екстрактом кори дуба.

Ключові слова: мікробіологічна чистота, перев'язувальні засоби, пластир, серветка, густий екстракт кори дуба.

Резюме

Хохленкова Н.В., Ярних Т.Г., Купріянова О.М. *Мікробіологіческие исследования перевязочных средств с густым экстрактом коры дуба.*

Проведенные исследования эффективности консервирующего действия перевязочных средств с густым экстрактом коры дуба позволили не включать в их состав дополнительный антимикробный консервант. Разработана методика определения микробиологической чистоты перевязочных средств с густым экстрактом коры дуба.

Ключевые слова: микробиологическая чистота, перевязочные средства, пластырь, салфетка, густой экстракт коры дуба.

Summary

Khokhlenkova N.V., Yarnykh T.G., Kupriyanova O.N. *Microbiological studies of dressings with thick oak bark extract.*

Studies of the effectiveness of preservative of dressing with thick oak bark extract made it possible not to include in their composition an additional antimicrobial preservative. The method for determining the microbiological purity of the dressings with thick oak bark extract was developed.

Key words: microbiological purity, bandaging means, plaster, medical pad, thick extract of oak bark.

Рецензент: д.мед.н., проф. Л.В.Савченкова

ЕКОЛОГІЧНІ ПРОБЛЕМИ ЕКСПЕРИМЕН- ТАЛЬНОЇ ТА КЛІНІЧНОЇ МЕДИЦИНИ