

Conclusion. It was analyzed fixed and variable costs of production and the formation of the total cost of the commercial (manufactured) products in PJSC "Pharmaceutical company Darnica" during 1994-2013.

Key words: PJSC "Pharmaceutical company Darnica", production dynamics, expenditure.

© Д.С. ПУЛЯЄВ, 2013

Д.С. Пуляєв

ВИЗНАЧЕННЯ ВИДУ ТА КОНЦЕНТРАЦІЇ КОНСЕРВАНТІВ У СКЛАДІ ГЕЛЮ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РЕВМАТИЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Вступ. Важливу роль при розробці складу і технології м'якої лікарської форми відіграє вибір антимікробних консервантів.

Мета. Дослідити вплив природи та концентрації антимікробних агентів на мікробіологічну чистоту гелю для лікування ревматичних захворювань.

Матеріали та методи. Бензойна та сорбінова кислоти, ніпагін з ніпазолом. Антимікробну активність оцінювали за логарифмом зменшення числа життєздатних бактерій та грибів за методикою ДФУ I вид.

Результати. Досліджено вплив типу та концентрації консервантів на мікробіологічну чистоту гелю для лікування ревматичних захворювань. Вивчено консервуючу дію зразків гелю з бензойною, сорбіною кислотами та композицією ніпагін-ніпазол. Встановлено, що застосування сорбінової кислоти не дає можливості отримання препарату належної якості. Висновки. Експериментально обґрунтована доцільність використання комбінації ніпагіну та ніпазолу в концентрації 0,15% та 0,05% відповідно.

Ключові слова: гель, антимікробні консерванти, бензойна кислота, сорбінова кислота, ніпагін, ніпазол.

ВСТУП

Відомо, що одним з вагомих факторів, які впливають на показники якості лікарського препарату є забруднення мікроорганізмами у процесі виробництва або зберігання та використання. Таке забруднення може призвести до видимої втрати стабільності та зниження терапевтичної активності препарату. Досягнення мікробної чистоти м'яких лікарських засобів здійснюється, головним чином, за рахунок введення антимікробних агентів.

Поєднання декількох консервантів або вживання багатокомпонентних консервуючих засобів дозволяє розширити спектр їх протимікробної активності, підвищити безпеку для споживача за рахунок можливості зниження дози кожного з консервантів, запобігти можливості швидкого формування резистентних до консервантів варіантів мікроорганізмів [2, 3].

ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ

З метою вибору консервантів для м'якої лікарської форми був проведений аналіз асортименту найбільш поширених та дозволених до використання у фармацевтичній промисловості речовин. Для досліджень були обрані бензойна та сорбінова кислоти, ніпагін (метилпарагідроксибензоат) з ніпазолом (пропілпарагідроксибензоатом) [2].

Випробування ефективності антимікробних речовин проводили за методикою ДФУ І вид. в лабораторії біохімії мікроорганізмів та живильних середовищ Інституту мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова, під керівництвом к.біол.н., ст.н.с. Т.П. Осолодченко. Для цього були виготовлені зразки гелю з різними за типом та вмістом консервантами (табл. 1).

Таблиця 1

Перелік та склад консервантів, що були введені до складу препарату

№	Назва консерванту	Вміст консерванту, %
1	Бензойна кислота	0,2; 0,3; 0,5
2	Сорбінова кислота	0,2; 0,4; 0,6
3	Ніпагін, ніпазол	0,15/0,05; 0,15/0,1; 0,15/0,2; 0,25/0,05; 0,25/0,1; 0,25/0,2

Антимікробну активність оцінювали за логарифмом зменшення числа життєздатних бактерій та грибів (табл. 2, 3). Кожний препарат інокулювали певною кількістю тест-штамів. Обчислювання проводили на 2, 7, 14 та 28 добу.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Попередніми дослідженнями було встановлено, що застосування сорбінової кислоти не дає можливості отримання препарату належної якості за показниками мікробіологічної чистоти. Тому для подальшого визначення антимікробних складових гелю були обрані зразки з бензойною кислотою та композицією парабенів в мінімальних концентраціях з метою підвищення безпеки лікарського засобу та нівелювання побічних ефектів.

Як показують дані таблиці 2, після 7 доби культивування логарифм числа життєздатних клітин грибів становив 2,89 для *Candida albicans* і 2,12 для *Aspergillus niger*. На 14 добу контамінації логарифм числа життєздатних клітин *Aspergillus niger* становив 3,35, для *Candida albicans* - 3,7. Клітини *Candida albicans* не виділяються після 28 діб культивування, а логарифм числа життєздатних клітин *Aspergillus niger* становив 3,79. Після 2 діб культивування логарифм числа колоній мікроорганізмів був менше 2-ох і становив 1,69 для *Staphylococcus aureus* і 1,93 для *Pseudomonas aeruginosa*. На 7 добу ці показники рівнялися 3,22 і 3,03. На 14 й 28 добу інкубації колонії *Staphylococcus aureus* не реєструвалися, для *Pseudomonas aeruginosa* логарифм числа життєздатних клітин становив 3,44. На 28 добу мікроорганізми не виділялися. Дослідження даного зразка показало, що він не відповідає критерію А: на 28-у добу дослідження продовжували виділятися колонії грибів, на 14-у добу колонії *Pseudomonas aeruginosa*. Даний зразок відповідає критерію В, згідно з вимогами ДФУ [1].

Дані, які наведені у таблиці 3 свідчать, що після 7 доби культивування логарифм числа життєздатних клітин *Candida albicans* становив 4,09 і *Aspergillus niger* - 3,44. Клітини грибів не виділяються після 14 й 28 добу культивування. Після 2-ох діб культивування логарифм числа життєздатних клітин *Staphylococcus aureus*

ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКІВ І ОРГАНІЗАЦІЯ ФАРМСПРАВИ

становив 2,98, *Pseudomonas aeruginosa* – 2,07. На 7 добу *Staphylococcus aureus* не виділявся. Логарифм числа життєздатних клітин *Pseudomonas aeruginosa* після 7 доби контамінації становив 3,62. На 14 й 28 добу інкубації мікроорганізми не реєструвалися. Дослідження даного зразка показало, що він відповідає критерію «А» згідно з вимогами ДФУ [1].

Таблиця 2

Ефективність консервуючої дії гелю з бензойною кислотою - 0,2 %

Експозиція	Вимоги ДФУ (критерій А)		Логарифм числа мікроорганізмів (КУО/мл)			
	Число бактерій КУО/мл Lg зниження	Число грибів КУО/мл Lg зниження	<i>S. aureus</i> ATCC 6538	<i>Ps. aeruginosa</i> ATCC 9027	<i>C. albicans</i> ATCC 885/653	<i>A. niger</i> ATCC 16404
Мікробне навантаження	10 ⁵	10 ⁵	2x10 ⁵ (5,30)	2,5x10 ⁵ (5,39)	2,5x10 ⁵ (5,39)	2,5x10 ⁵ (5,39)
Вихідний висів	-	-	5,1x10 ⁴ (0,6)	5,4x10 ⁴ (0,66)	5,3x10 ⁴ (0,67)	5,2x10 ⁴ (0,68)
2 доби	2	-	4,1x10 ³ (1,69)	2,9x10 ³ (1,93)	2,8x10 ⁴ (0,95)	3,1x10 ⁴ (0,9)
7 діб	3	-	1,2x10 ² (3,22)	2,3x10 ² (3,03)	3,2x10 ² (2,89)	1,9x10 ³ (2,12)
14 діб	-	2	НВ	0,9x10 ² (3,44)	0,5x10 ² (3,7)	1,1x10 ² (3,35)
28 діб	НЗ	НЗ	НВ	НВ	НВ	0,4x10 ² (3,79) НЗ

Примітка: *НЗ – число мікроорганізмів не збільшується; *НВ – життєздатних клітин тест-мікроорганізмів не виявлено (менше 5 КУО/мл).

Експериментальні дослідження довели, що ефективність антимікробної консервуючої дії в гелі, до складу якого як консерванти були введені ніпагін 0,15% та ніпазол 0,05% відповідає вимогам ДФУ за критерієм А [1].

Ефективність консервуючої дії гелю з ніпагіном та ніпазолом -0,15/0,05

Експозиція	Вимоги ДФУ (критерій А)		Логарифм числа мікроорганізмів (КУО/мл)			
	Число бактерій КУО/мл Lg зниження	Число грибів КУО/мл Lg зниження	<i>S. aureus</i> ATCC 6538	<i>Ps. aeruginosa</i> ATCC 9027	<i>C. albicans</i> ATCC 885/653	<i>A. niger</i> ATCC 16404
Мікробне навантаження	10 ⁵	10 ⁶	2x10 ⁵ (5,30)	2,5x10 ⁵ (5,39)	2,5x10 ⁵ (5,39)	2,5x10 ⁵ (5,39)
Вихідний висів	-	-	4,8x10 ⁴ (0,62)	4,9x10 ⁴ (0,61)	5,1x10 ⁴ (0,69)	5,1x10 ⁴ (0,69)
2 доби	2	-	2,1x10 ² (2,98)	2,1x10 ³ (2,07)	2,2x10 ³ (2,05)	1,9x10 ³ (2,12)
7 діб	3	-	НВ	0,6x10 ² (3,62)	0,2x10 ² (4,09)	0,9x10 ² (3,44)
14 діб	-	2	НВ	НВ	НВ	НВ
28 діб	НЗ	НЗ	НВ	НВ	НВ	НВ

Примітка: *НЗ – число мікроорганізмів не збільшується; *НВ – життєздатних клітин тест-мікроорганізмів не виявлено (менше 5 КУО/мл).

ВИСНОВКИ

- На підставі аналізу даних літератури встановлений асортимент найбільш поширених та дозволених до використання у фармацевтичній промисловості речовин.

- Вивчено консервуючу дію зразків гелю з бензойною, сорбіновою кислотами та композицією ніпагін-ніпазол. Встановлено, що застосування сорбінової кислоти не дає можливості отримання препарату належної якості за показниками мікробіологічної чистоти.

- Визначено логарифм числа мікроорганізмів для зразків м'якої лікарської форми з мінімальними концентраціями обраних консервантів. Обґрунтовано введення до складу гелю для лікування ревматичних захворювань композиції ніпагіну (0,15%) та ніпазолу (0,05%).

Література

1. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». 1-е вид., допов. 2. Х.: ПІРЕГ. 2008.

2. Перцев І.М., Дмитрієвський Д.І., Рибачук В.Д. та ін. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і

терапевтичну ефективність: навч. посібник для студ. вищ. фармац. навч. Закладів. Х.: Золоті сторінки. 2010.

3. S. Pogorzelski, D. Watrobska-Swietlikowska, M. Sznitowska / Surface tensometry studies on formulations of surfactants with preservatives as a tool for antimicrobial drug protection characterization. Journal of Biophysical Chemistry. 2012, 3 (4): 324-333.

Д.С. Пуляев

Определение вида и концентрации консервантов в составе геля для лечения ревматических заболеваний

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

Вступление. Важную роль при разработке состава и технологии мягкой лекарственной формы играет выбор антимикробных консервантов.

Цель. Исследовать влияние природы и концентрации антимикробных агентов на микробиологическую чистоту геля для лечения ревматических заболеваний.

Материалы и методы. Бензойная и сорбиновая кислоты, нипагин и нипазол. Антимикробную активность оценивали по логарифму уменьшения числа жизнеспособных бактерий и грибов согласно методике ГФУ.

Результаты. Исследовано влияние типа и концентрации консервантов на микробиологическую чистоту геля для лечения ревматических заболеваний. Изучено консервирующее действие образцов геля с бензойной, сорбиновой кислотами и композицией нипагин-нипазол. Установлено, что применение сорбиновой кислоты не дает возможность получения препарата надлежащего качества.

Выводы. Экспериментально обоснована целесообразность использования комбинации нипагина и нипазола в концентрации 0,15% и 0,05% соответственно.

Ключевые слова: гель, антимикробные консерванты, бензойная кислота, сорбиновая кислота, нипагин, нипазол.

D.S. Puliaiev

Identification of type and determination of preservatives concentration in composition of the gel for rheumatic diseases treatment

National University of Pharmacy, Kharkiv

Introduction. The choice of antimicrobial preservatives plays an important role in the development of the composition and technology of a soft dosage form.

Aim. To study the influence of nature and concentration of antimicrobial agents on microbiological purity of the gel for rheumatic diseases treatment.

Materials and methods. Sorbic and benzoic acids, nipagin and nipazol. Antimicrobial activity was estimated by the logarithm of reduction in the number of viable bacteria and fungi according to the methodology of SPU.

Results and their discussion. The influence of the preservative type and concentration on the microbiological purity of the gel for rheumatic diseases treatment was analyzed. The preservative effect of the gel samples containing benzoic acid, sorbic acid and nipagin-nipazol composition

was studied. It was found that the use of sorbic acid does not allow obtaining a proper quality of the product.

Conclusion. The expedience of use of nipagin and nipazol in concentrations of 0.15% and 0.05%, respectively, was experimentally proved.

Key words: gel, preservatives concentration, sorbic acids, benzoic acids, nipagin, nipazol.

© В.Д. РИБАЧУК, 2013

В.Д. Рибачук

ВПЛИВ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН НА АДСОРБЦІЙНУ АКТИВНІСТЬ ТАБЛЕТОК ЦЕОЛІТУ ПРИРОДНОГО

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Вступ. Цеоліт природний є перспективною речовиною для створення ентеросорбентів у формі таблеток, але це неможливо без застосування допоміжних речовин, більшість з яких впливають на здатність діючої речовини до адсорбції.

Мета. Вивчити вплив природи та концентрації зволожувача на адсорбційну активність цеоліту природного в таблетках.

Матеріали та методи. Порошок цеоліту (0,1-0,15 мм), таблетки цеоліту виготовлені з додаванням 1-15% крохмального клейстеру, розчину полівінілпіролідону та гелю натрію карбоксиметилцелюлози. Кількість адсорбованих іонів амонію визначали з використанням фотоелектроколориметра марки КФК-2, $\lambda_{\text{max}}=440$ нм.

Результати. Для отримання таблеток на основі цеоліту природного в якості зв'язуючих речовин доцільно використовувати 1–7% крохмальний клейстер, 1–5% гелю натрію карбоксиметилцелюлози та розчин полівінілпіролідону.

Висновки. Вивчено вплив природи та концентрації зв'язуючих речовин на адсорбційну активність таблеток цеоліту природного. Доведено, що адсорбційна здатність цеоліту знижується при підвищенні концентрації зволожувача.

Ключові слова: цеоліт природний, таблетки, адсорбція, зволожувач, концентрація, іони амонію.

ВСТУП

В організмі кожної людини знаходиться певна кількість шкідливих речовин – токсинів, які підрозділяються на екзо- та ендотоксини. Екзотоксини – шкідливі речовини хімічного та природного походження, які потрапляють в організм із зовнішнього середовища при харчових отруєннях (токсини мікробів, грибів, нітрати, нітрити, важкі метали та ін.), вдиханні повітря насиченого шкідливими домішками (наприклад, у великих промислових містах, на шкідливому виробництві, в екологічно несприятливих регіонах), прийомі надмірних доз алкоголю тощо. Ендотоксини утворюються в організмі в процесі життє-діяльності людини і особливо багато при різних захворюваннях і порушеннях обміну речовин. Токсини отруюють організм і порушують його злагоджену роботу, що призводить до виникнення та ускладнення перебігу хвороб різної етіології та перешкоджає процесу одужання. Тому виведення токсинів з організму є необхідною та невідкладною умовою терапії [2].

Відомо багато методів, способів і засобів виведення токсинів з організму. Із методів сорбційної терапії дуже часто використовують ентеросорбцію [3]. Перспективною речовиною для створення вітчизняних ентеросорбентів є цеоліт