

RESEARCH OF INFLUENCE OF AUXILIARY MATTERS ON BASIC INDEXES OF TABLETS CONTAINING CALCIUM CITRATE, LECITIN AND VITAMINS

N.M. Beley, T.A. Hroshovy, A.P. Levytsky

*Ternopil State Medical University by I.Ya. Horbachevsky
SE "Institute of Stomatology of AMS of Ukraine", Odessa*

Summary: the results of research of influence of auxiliary matters on mass properties for tableting the and basic indexes of tablets containing calcium citrate, lecithin, vitamin D₃ and ascorbic acid have been analyzed. The best of them were selected for further experimental work on optimization of technology and composition of tablets containing calcium citrate, lecithin, vitamin D₃ and ascorbic acid.

Key words: tablets, calcium citrate, lecithin, vitamin D, ascorbic acid, auxiliary matters, basic indexes of tablets.

*Рекомендована д-м фармац. наук, проф. О.Г. Башурою
УДК 615.454.1 + 616.007 + 615.451.1*

ВИЗНАЧЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ КОНСЕРВАНТУ В ЛІКУВАЛЬНО-КОСМЕТИЧНІЙ МАЗІ ДЛЯ КОРЕКЦІЇ ЦЕЛЮЛІТУ

© М.І. Гавкалюк, Л.В. Соколова¹, Р.В. Куцик

*Івано-Франківський національний медичний університет
Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського¹*

Резюме: з метою забезпечення мікробіологічної стабільності лікувально-косметичної мазі з рослинними екстрактами та ефірними оліями для корекції целюліту вивчено ефективність антимікробного консерванту сорбінової кислоти в концентрації 0,2%. Встановлено, що за своєю ефективністю консервант відповідає вимогам критерію А ДФУ.

Ключові слова: ефективність, консервант, мазь, целюліт.

Вступ. Важливим критерієм якості для м'яких лікарських та косметичних засобів є забезпечення належної мікробіологічної стабільності. Вимога мікробіологічної чистоти особливо важлива для препаратів, що вміщують біологічно активні речовини (БАР) у формі фітопродуктів, оскільки останні є потенційними об'єктами підвищеної контамінації готового ЛЗ [1, 6]. З метою попередження потрапляння та розвитку мікроорганізмів виготовлення та зберігання препарату здійснюють з дотриманням належних санітарно-гігієнічних норм, а також використовують антимікробні консерванти. Проблема вибору ефективних та нешкідливих консервантів для лікарських і косметичних засобів є особливо актуальною для сучасної фармації та медицини [3, 7].

Мета роботи – вивчення ефективності антимікробного консерванту в лікувально-косме-

тичній мазі з рослинними екстрактами (гінґо білоба, хвощу польового, каштану кінського) та ефірними оліями для корекції целюліту, розробленої на кафедрі фармації ІФНМУ та курсі технології ліків Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського.

Методи дослідження. Для перевірки ефективності антимікробного консерванту у препараті розроблено методи контролю згідно з вимогами ДФУ.

При проведенні експериментальних досліджень використовували наступні тест-штами мікроорганізмів: *Pseudomonas aeruginosa* "Тераков", *Staphylococcus aureus* ATCC 6538P, *Escherichia coli* ATCC 8739, *Candida albicans* ATCC 10231, *Aspergillus niger* ATCC 704.

Оскільки до складу мазі входить ефірна олія сосни, яка потенційно може проявляти антимікробний ефект, спочатку було проведено дос-

лідження щодо антимікробної активності БАР препарату у його мікрomodифікації методом ко-лодазів [5]. Результати досліджень представлені в таблиці 1.

Таблиця 1. Дослідження антимікробної дії компонентів лікувально-косметичної мазі

№ за/п	Компоненти препарату	Зони затримки росту мікроорганізмів (мм)			
		<i>S.aureus</i>	MRSA «Кунда»	<i>E. coli</i>	<i>P.aeruginosa</i>
1	Контроль (хлорофіліпт)	10,44 ± 0,40	9,44 ± 0,20	4,5 ± 0,18	4,42 ± 0,31
2	0,2 % ефірна олія сосни	НА	НА	НА	НА
3	0,4 % -/-	4,99 ± 0,18	4,31 ± 0,17	4,63 ± 0,26	НА
4	0,5 % -/-	4,87 ± 0,23	5,25 ± 0,25	4,30 ± 0,17	НА
5	1,0 % -/-	4,99 ± 0,12	5,2 ± 0,20	4,22 ± 0,16	НА
6	Суміш рослинних екстрактів, 10 мг/мл	НА	4,0 ± 0,18	НА	НА
7	-/- - 50 мг/мл	НА	5,6 ± 0,20	НА	НА

Примітка. НА – відсутність зони пригнічення росту

За результатами досліджень, представлених в таблиці 1, видно, що ефірна олія сосни в досліджуваних концентраціях проявляє незначний антимікробний ефект; суміш рослинних екстрактів практично не проявляє антимікробної дії.

Компоненти рослинних екстрактів можуть бути поживним субстратом для розвитку мікроорганізмів, тому для забезпечення стабільності мазі в процесі зберігання до її складу введено консервант. Як консервант обрано сорбінову кислоту в концентрації 0,2 %, яка має широкий спектр антимікробної дії, нетоксична і рекомендована для мазей на емульсійній основі [6].

При оцінці результатів з метою уникнення помилок, можливих у зв'язку з виявленням антимікробної активності мазі з консервантом, експериментально встановили, що дану лікарську форму в розведенні 1:10 можна охарактеризувати як таку, що "не проявляє антимікробної дії".

Перевірку ефективності антимікробного консерванту в препараті проводили бактеріологічним методом, який описаний в ДФУ (5.1.3).

Вирощування культур *P. aeruginosa*, *S.aureus*, *E. coli* здійснювали на середовищі №1 (ДФУ 2.6.13) при температурі 30 - 35 °С протягом 18-24 год; *S. albicans* – на середовищі №2 (ДФУ 2.6.13) без додавання антибіотика при температурі 20 - 25 °С протягом 48 год (2 доби); *A. niger* – 7 діб або до одержання добре розвинутих спор на середовищі № 2.

Для приготування інокуляту мікробну масу змивали із поверхні поживного середовища стерильною суспендуючою рідиною, яка містила 9 г/л натрію хлориду і 1 г/л пептону, та переносили у відповідний посуд. Потім за допомогою тієї ж самої рідини доводили вміст мікроорганізмів до 10⁸ у мл. Для приготування суспензії культури *A. niger* використовували стерильну суспендуючу рідину, що містила 9 г/л натрію хлориду і 0,5 г/л полісорбату-80, і за її

допомогою доводили вміст мікроорганізмів до 10⁸ у мл.

У 5 стерильних пеніцилінових флакони дозували по 10,0 г мазі. Кожний зразок контамінували монокультурою одного із тест-мікроорганізмів, забезпечуючи КУО до 10⁶ у 1,0 г досліджуваного засобу (для грибів КУО 10⁵/г). Об'єм інокуляту складав не більше 1% від об'єму зразка (0,1 мл). Ретельно перемішували вміст кожного флакона для забезпечення рівномірного розподілу мікроорганізмів. Флакони герметично закривали і зберігали при температурі 20 - 25 °С протягом 28 діб у захищеному від світла місці.

Контрольні дослідження виконували з використанням 5 зразків мазі без консерванту, контамінованих відповідними культурами м/о.

Для визначення числа життєздатних клітин тест-мікроорганізмів готували емульсію 1 г препарату з кожного контамінованого зразка (мазь з консервантом, мазь без консерванту) в стерильному розчині натрію хлориду з емульгатором твіном-80 (2,5%) у співвідношенні 1:10. Початкову емульсію та її десятикратне розведення висівали на щільні поживні середовища.

При визначенні числа життєздатних клітин *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *E. coli* застосовували поживне середовище № 1, при визначенні *S. albicans*, *A.niger* – поживне середовище № 2. Для аналізу використовували по 2 чашки Перті для кожного розведення. Дослідження проводили через 2, 7, 14, 28 діб після контамінації.

Для визначення початкового мікробного навантаження готували контрольну групу із п'яти флаконів, що вміщували по 10 мл стерильного розчину натрію хлориду. Кожен флакон контамінували монокультурою одного із тест-мікроорганізмів, вносячи аналогічний об'єм суспензії, що і у флакони з досліджуваним зразками (0,1 мл). Для визначення початкового числа життєздатних мікробних клітин кожен контамінований зразок висівали не-

гайно після приготування в розведенні 1:10 та 1:100 на щільні поживні середовища.

Посіви досліджуваних і контрольних зразків інкубували в термостаті при температурі 37 °С впродовж 1 доби, ще 2 доби – при кімнатній температурі. Підраховували число колоній м/о на кожній чашці Петрі і здійснювали перерахунок на одиницю маси препарату, враховуючи виконані розведення.

Результати й обговорення. Критерієм оцінки ефективності консерванту в лікарській формі є зниження числа життєздатних клітин тест-мікроорганізму в препараті за визначений період часу. Відповідно до вимог ДФУ для препаратів місцевої дії існують 2 критерії оцінки ефективності антимікробних консервантів – критерій А і критерій В. Відповідно до критерію А в препараті через 2 доби логарифм зниження числа життєздатних клітин бактерій повинен складати не менше 2, через 7 діб – не менше 3, через 28 діб число мікроорганізмів не повинно

збільшуватись. Для грибів логарифм зниження життєздатних клітин через 14 діб повинен становити не менше 2, а через 28 діб число мікроорганізмів не повинно збільшуватись. Критерій А відповідає рекомендованій ефективності. Якщо обґрунтовано, що критерій А не можна отримати, наприклад, із причин підвищеного ризику несприятливих впливів на пацієнта, чи загрози хімічній стабільності препарату при підвищеній концентрації консерванту, лікарський засіб задовольняє критерій В. Відповідно до критерію В логарифм зниження числа життєздатних клітин бактерій через 14 діб повинен становити не менше 3, в подальшому кількість м/о не повинна збільшуватись; логарифм зниження числа життєздатних клітин грибів через 14 діб повинен становити не менше 1, в подальшому кількість м/о не повинна збільшуватись [2, 4].

Результати вивчення ефективності консерванту в досліджуваній мазі представлені в таблиці 2.

Таблиця 2. Ефективність антимікробного консерванту в лікувально-косметичній мазі для корекції целюліту

Експозиція	Термін проведення	Вимоги ДФУ (критерій А)		Число мікроорганізмів, КУО/г; * 1g зменшення – для мазі з консервантом; **1g збільшення – для мазі без консерванту				
		Число бактерій, * 1g зменшення	Число грибів * 1g зменшення	S.aureus	E. colli	P. aeruginosa	C. albicans	A. niger
Початкове навантаження (розчин NaCl)	Відразу після контамінації	1×10 ⁶	1×10 ⁵	1,13×10 ⁶	8,55×10 ⁵	6,6×10 ⁵	4,5×10 ⁵	2,9×10 ⁵
Мазь з консервантом	2 доби	1×10 ⁴ *2	-	5×10 ³ *2,35	4,2×10 ² *3,31	5,5×10 ² *2,08	7,3×10 ³ *1,79	1,7×10 ³ *2,23
	7 діб	1×10 ³ *3	-	6,25×10 ² *3,26	9×10 ¹ *3,98	4,6×10 ² *3,17	4,1×10 ³ *2,04	7,2×10 ² *2,6
	14 діб	-	1×10 ³ *2	5×10 ¹ *4,35	10 ¹ *5,93	9×10 ¹ *3,86	1,1×10 ² *3,61	4×10 ¹ *3,86
	28 діб	НЗ	НЗ	10 ¹ *5,05	НВ	8×10 ¹ *3,92	НВ *7,53	НВ
Мазь без консерванту	2 доби			1,55×10 ⁶ **5,62	9,6×10 ⁵ **5,02	3,45×10 ⁷ **7,53	4,7×10 ⁵ **4,3	3×10 ⁴ *5,41
	7 діб			1,55×10 ⁸ **8,18	3,0×10 ⁶ **6,33	6,05×10 ⁷ **7,78	6,3×10 ⁵ **5,26	2,72×10 ⁴ *5,42
	14 діб			1,9×10 ⁸ **8,28	5,2×10 ⁶ **6,64	9,1×10 ⁷ **7,96	8,3×10 ⁵ **5,58	2,4×10 ⁴ *5,43
	28 діб			2,1×10 ⁹ **9,32	1,2×10 ⁷ **7,05	3,2×10 ⁸ **8,5	1,2×10 ⁶ **5,88	3,2×10 ⁴ *5,41

Примітки: НВ – життєздатні клітини мікроорганізмів не виявлено;

НЗ – число життєздатних клітин не перевищує рівня, визначеного на 7-му добу (для бактерій) чи 14-ту добу (для грибів).

Із даних, представлених в таблиці 2, видно, що в препараті без консерванту спостерігалось суттєве збільшення числа мікроорганізмів порівняно з початковим мікробним навантаженням (за винятком зразку контамінованого A. niger). При

цьому їх кількість зростала пропорційно із збільшенням терміну зберігання. Отримані результати свідчать, що діючі речовини мазі, передусім компоненти рослинних екстрактів, є поживним субстратом для розвитку мікроорганізмів.

У досліджуваних зразках мазі з консервантом кількість мікроорганізмів була меншою порівняно з контролем та знижувалась протягом періоду зберігання. За даними таблиці 2, на другу добу логарифм зменшення для бактерій був не меншим 2, на 7 добу – не меншим 3, в наступні терміни число життєздатних клітин не перевищувало кількості, встановленої на 7 добу. Для грибів логарифм зменшення мікроорганізмів на 14 добу був не меншим 3, на 28 добу мікроорганізмів не виявлено. Отримані результати свідчать про те, що дія консерванту відповідає вимогам критерію А, зазначеного в ДФУ. Антимікробний ефект консерванту приблизно однаковий для всіх мікроорганізмів, дещо слабша дія проявилась щодо синьогнійної палички.

Література

1. Бобров Н.В., Козлов Н.Г. Мягкие лекарственные формы / Под ред. Федоренко В.В. – К., 1995. – 750 с.
2. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – 556 с.
3. Дикий І.Л., Силаєва Л.Ф., Абу-Асад Фуад. Обґрунтування підбору ефективних консервантів у складі профілактичних кремів з ліпофільним екстрактом квіткового пилку // Вісник фармації. – 1999. – № 2(20). – С. 77-79.
4. Жемерова Е.Г., Ляпунов Н.А, Дунай Е.В. и др. Изучение эффективности консервирующего действия в креме «Акридерм ГК» // Фармаком. – 2003. – № 3. – С. 37-40.

Отже, проведенні експериментальні дослідження показали, що для забезпечення мікробіологічної стабільності мазі з рослинними екстрактами та ефірними оліями необхідне введення консерванту. Консервант сорбінова кислота в концентрації 0,2% забезпечує потрібну ефективність антимікробної консервуючої дії та запобігає розвитку мікроорганізмів у препараті.

Висновки. 1. Введення до складу мазі 0,2 % консерванту сорбінової кислоти забезпечує відповідну мікробіологічну стабільність препарату протягом терміну зберігання.

2. За ефективністю консервуючої дії лікувально-косметична мазь відповідає вимогам критерію А ДФУ (5.1.3.).

5. Куцик Р.В. Скринінгове дослідження протимікробної активності лікарських рослин Прикарпаття відносно поліантибіотико-резистентних клінічних штамів стафілококів : Повідомлення 1. // Галицький лікарський вісник. – 2004. – Т.11, № 4. – С. 44-48.
6. Тихонов О.І., Ярних Т.Г. Технологія ліків: підручник для студентів фармацевтичних факультетів ВМНЗ України III-IV рівнів акредитації: переклад з російської / За ред. О.І. Тихонова. – Вінниця: Видавництво НОВА КНИГА, 2004. – 640 с.
7. Тихонов О.І., Ярних Т.Г., Хохленкова Н.В., Дикий І.Л. Визначення показників якості мазі «Пролідоксид» // Вісник фармації. – 2005. – № 2(42). – С. 33-36.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОНСЕРВАНТА В ЛЕКАРСТВЕННО-КОСМЕТИЧЕСКОЙ МАЗИ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ЦЕЛЛЮЛИТА

М.И. Гавкалюк, Л.В. Соколова¹, Р.В. Куцик

Ивано-Франковский государственный медицинский университет

**Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского¹*

Резюме: с целью обеспечения микробиологической стабильности лекарственно-косметической мази с растительными экстрактами и эфирными маслами для коррекции целлюлита изучена эффективность антимикробного консерванта сорбиновой кислоты в концентрации 0,2 %. Установлено, что по своей эффективности консервант соответствует требованиям критерия А ГФУ.

Ключевые слова: эффективность, консервант, мазь, целлюлит

INVESTIGATION OF PRESERVANT EFFICIENCY IN MEDICINAL COSMETIC OINTMENT FOR CELLULITE CORRECTION

M.I. Havkalyuk, L.V. Sokolova¹, R.V. Kutsyk

Ivano-Frankivsk National Medical University

Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky¹

Summary: with a purpose to provide microbiological stability of a medicinal cosmetic ointment with natural extracts and essential oils for cellulite correction the antimicrobial efficiency of 0,2 % sorbic acid preservative was investigated. It was established that the efficiency of the preservative complies with the A criterion requirement of the State Pharmacopoeia of Ukraine.

Key words: ефективність, консервант, олімент, целюліт

Рекомендована д-м фармац. наук, проф. О.І. Тихоновим
УДК 615.014.21:615.272.4

ОПТИМІЗАЦІЯ СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ ТАБЛЕТОК КИСЛОТИ АЦЕТИЛСАЛІЦИЛОВОЇ

© О.В. Тригубчак, Т.А. Грошовий

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

Резюме: встановлено взаємний вплив кількостей допоміжних речовин при отриманні таблеток кислоти ацетилсаліцилової методом прямого пресування на основі рівнянь регресії. Запропоновано оптимальний склад і спосіб виготовлення таблеток кислоти ацетилсаліцилової.

Ключові слова: таблетки, кислота ацетилсаліцилова, метод прямого пресування, рівняння регресії.

Вступ. На сьогодні кислота ацетилсаліцилова користується широким попитом, незважаючи на велику кількість її аналогів. Як жарознижувальний та анальгезуючий засіб її застосовують по 0,25 г або 0,5 г на прийом, як протизапальний – по 3-4 г на добу [2]. Вітчизняні виробники для отримання таблеток кислоти ацетилсаліцилової використовують метод вологої грануляції. При цьому в результаті зволоження суміші речовин частина кислоти ацетилсаліцилової розкладається з утворенням кислоти саліцилової, що є агресивним подразнювальним агентом. Це викликає ульцерогенний ефект при частому прийомі препарату [7].

Наші дослідження були направлені на виключення з технологічного процесу стадій зволоження порошків, їх сушки і грануляції та отримання таблеток кислоти ацетилсаліцилової методом прямого пресування. Раніше нами було

вивчено взаємний вплив 23 допоміжних речовин на основні фармако-технологічні показники таблеток кислоти ацетилсаліцилової, отриманих методом прямого пресування [6]. Для 7 інгредієнтів з кращими технологічними характеристиками визначено залежність зміни показників готових таблеток від кількостей допоміжних речовин, взятих на трьох рівнях [5].

Метою наших досліджень було встановити оптимальне співвідношення між кращими допоміжними речовинами та запропонувати оптимальний склад таблеток кислоти ацетилсаліцилової.

Методи дослідження. Для детального вивчення впливу кількостей допоміжних речовин було відібрано мікрокристалічну целюлозу (МКЦ) 102, аеросил і натрію кроскармелозу. Перелік кількісних факторів, кожен з яких вивчали на 5 рівнях, наведено в таблиці 1.

Таблиця 1. Фактори та їх рівні

	Фактор	Рівні фактору				
		Нижня зіркова точка «-∞»	Нижній рівень «-1»	Основний рівень «0»	Верхній рівень «+1»	Верхня зіркова точка «+∞»
x ₁	Кількість МКЦ 102, г	0,1365	0,142	0,15	0,158	0,1634
x ₂	Кількість аеросилу, г	0,00132	0,002	0,003	0,004	0,00468
x ₃	Кількість натрію кроскармелози, г	0,0016	0,005	0,010	0,015	0,01841