

Рекомендована д.ф.н., професором О.І.Тихоновим

УДК 616. 926-036.1-085.246.2

ВИБІР АНТИМІКРОБНИХ КОНСЕРВАНТІВ, КОРИГЕНТІВ СМАКУ І ЗАПАХУ ДЛЯ СУСПЕНЗІЇ НА ОСНОВІ НІФУРОКСАЗИДУ

Л.Г.Науменок

Національний фармацевтичний університет

Вивчена ефективність консервантів у суспензії на основі ніфуроксазиду з їх різним складом і концентрацією, обґрунтовано та експериментально підтверджено раціональний склад допоміжних речовин: коригентів запаху і смаку лікарського засобу у вигляді суспензії.

У теперішній час гострі кишкові інфекції (ГКІ) є однією з найбільш актуальних медичних проблем, обумовлених сукупністю екологічних та соціально-економічних факторів, які впливають на загальне здоров'я населення. Епідемічна ситуація визначається як несприятлива і має тенденцію до погіршення [1, 10].

Протягом останнього десятиріччя в Україні серед ГКІ все більшого значення набувають інфекції, викликані умовно-патогенними збудниками, часто змішаної етіології, як правило на фоні порушення адаптаційної рівноваги між мікро- і макроорганізмом [1]. При асоційованих кишкових інфекціях виявляються значні зрушення з боку нормальної аеробної та анаеробної мікрофлори товстої кишки порівняно з моноінфекціями [5, 6, 7].

Незмінною популярністю у клініцистів до цих пір користуються антимікробні препарати нітрофуранового ряду. Вони традиційно відносяться до найдоступніших за вартістю кишкових лікарських засобів і, не дивлячись на їх багаторічне використання, зберігають високу активність у відношенні більшості збудників ГКІ [8, 9].

Розробка препарату для орального застосування на основі ніфуроксазиду з оптимальним складом допоміжних речовин є актуальною.

Об'єкти та методи

Об'єктом дослідження була оральна суспензія на основі ніфуроксазиду, що містить допоміжні речовини.

Вивчалися фізико-хімічні характеристики допоміжних речовин, ефективність консервантів суспензії, підбиралися різні коригенти смаку та їх оптимальні концентрації для маскування неприємного смаку суспензії.

Результати та їх обговорення

При створенні оральних лікарських засобів у вигляді суспензії велика увага приділяється їх смаковим якостям і рівню мікробної контамінації. Тому був необхідний підбір допоміжних речовин, здатних зменшити або усунути неприємний смак суспензії, вла-

стивий основній діючій речовині, а також забезпечити необхідний рівень мікробної контамінації [3, 4].

Для вивчення ефективності консерванту в суспензії на основі ніфуроксазиду були напрацьовані серії суспензії з використанням консерванту ніпагіну у концентраціях 0,1%, 0,15% і 0,2%. Передбачувані концентрації консерванту представлені в табл. 1.

Вивчення ефективності антимікробних консервантів у препараті «Ніфуроксазид», суспензія 4% проводили біологічним методом відповідно з рекомендаціями ДФУ 1 вид., розділ 5.1.3 [2].

Для проведення експерименту використовували наступні тест-мікроорганізми: *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Candida albicans* NCTC 885-653, *Zygosacharomyces rouxii* (Boutroux) Yarrow ВКМУ – 866, *Aspergillus niger* ATCC 16404.

Критерієм оцінки ефективності консерванту є логарифм зменшення числа життєздатних клітин мікроорганізмів у препараті за визначений період часу після його контамінації.

Відповідно до вимог ДФУ 1-е вид. в лікарських засобах для орального застосування логарифм зменшення числа життєздатних бактерій через 14 діб повинен складати не менше 3, через 28 діб не повинно спостерігатись збільшення числа життєздатних бактерій. Логарифм зменшення числа життєздатних грибів через 14 діб повинен складати не менше 1, через 28 діб не повинно спостерігатись збільшення числа життєздатних грибів.

Результати досліджень представлені в табл. 2.

З даних, представлених у табл. 2, видно, що у висівах з випробовуваних зразків через зазначені інтервали часу життєздатні бактерії *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *E. coli* та життєздатні гриби *C. albicans*, *A. niger*, *Z. rouxii* не були виявлені.

Таким чином, у результаті проведених досліджень було встановлено, що лікарський засіб ніфуроксазид, суспензія 4% витримує випробування ефективності

Таблиця 1

Передбачувані концентрації консерванту

Найменування консерванту	Вміст консерванту у 100 мл суспензії, г		
	серія 1	серія 2	серія 3
Ніпагін	0,1	0,15	0,2

Таблиця 2

Випробування ефективності антимікробних консервантів (серія 1 – ніпагін 0,1%)

Експозиція	Вимоги ДФУ 1 вид. (критерій А)		Число мікроорганізмів, КУО/г					
	число бактерій КУО/г; (lg зменшення)	число грибів КУО/г (lg зменшення)	<i>S. aureus</i> ATCC 6538	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 9027	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>C. albicans</i> ATCC 885-653	<i>A. niger</i> ATCC 16404	<i>Z. rouxii</i> ВКМУ 866
Вихідне навантаження	10 ⁵ -10 ⁶	10 ⁵ -10 ⁶	4,4×10 ⁵	1,9×10 ⁵	2,9×10 ⁵	1,07×10 ⁵	1,25×10 ⁵	6,2×10 ⁵
14 діб	(3)	(1)	менше 10	менше 10	менше 10	менше 10	менше 10	менше 10
28 діб	НЗ*	НЗ*	менше 10	менше 10	менше 10	менше 10	менше 10	менше 10

Примітка. НЗ – не спостерігається збільшення числа мікроорганізмів.

антимікробних консервантів відповідно до вимог ДФУ 1-е вид., розділ 5.1.3, які пред'являються до лікарських засобів для орального застосування.

Аналогічні результати були отримані при використанні консерванту ніпагіну в концентрації 0,15% (с. 2), 0,2% (с. 3).

Коригенти повинні надавати лікам приємного смаку, запаху і кольору; добре змішуватися з ліками, не знижувати їх активності, стабільності і стійкості; бути індиферентними або корисними для організму речовинами; бути стабільними в певній області рН, стійкими до світла, окиснення і відновлення [3, 4].

Смак – це складний комплекс відчуттів, обумовлених хімічними, фізико-хімічними властивостями речовини, умовами її прийому і загальним станом організму. Чотири основні групи смаку – кислого, солодкого, солоного і гіркого доповнюються впливом температурних і тактильних рецепторів. Будь-який присмак виникає як сумарне сприйняття на основі смакових, дотикових, температурних і нюхових відчуттів.

Фармацевтичною промисловістю широко застосовуються речовини, які мають солодкий смак – підсолоджувачі. Їх класифікують за походженням (натуральні або синтетичні), за калорійністю (висококалорійні, низькокалорійні, практично некалорійні), ступенем солодкості (високий або низький коефіцієнт солодкості (Ксл)), за хімічним складом та ін. Найбільш поширеними є традиційні підсолоджувачі, такі як сахароза, глюкоза, фруктоза, сорбітол, мальтитол та інтенсивніші – натрію цикламат, натрію сахаринат та ін.

Для коригування неприємного смаку суспензії керувалися застосуванням фізіологічного антагонізму

між неприємним і приємним смаком. Солодкі речовини, що входять до складу оральних лікарських препаратів, повинні бути нетоксичними, безпечними для здоров'я людини [3, 4].

Для зразків суспензії з різним вмістом коригентів визначали значення числових індексів, які характеризують подвійну оцінку коригенту смаку як з погляду інтенсивності смаку, так і сприятливих емоційних відчуттів. Значення індексів наведені в табл. 3.

На підставі отриманих результатів було визначено, що оптимальний смак має суспензія серії 5.

Для органолептичної оцінки цих же зразків з різним вмістом коригентів був також використаний метод оцінкової смакової панелі І.А.Єгорова. Дані представлені в табл. 4.

Наведені в табл. 4 дані свідчать, що зразки с. 4 і с. 6 мали дуже солодкий неприємний смак. Суспензія с. 5 має прийнятні смакові характеристики. Цей вибір узгоджується з результатами, отриманими за методикою О.І.Тенцової (табл. 3).

Далі для маскування специфічного запаху до складу суспензії вводили коригенти запаху – харчові ароматизатори. Досліджувалися наступні ароматизатори:

- малина;
- аромат апельсиновий;
- банан.

Ароматизатори підбирали, використовуючи склад суспензії, який за попередніми даними отримав найвищий бал.

Результати органолептичного впливу харчового ароматизатора на смакові відчуття дегустаторів наведені в табл. 5.

Таблиця 3

Вплив кількості коригентів на зміну смакових відчуттів суспензії на основі ніфуроксазиду (за О.І.Тенцовою)

Серія, №	Концентрація коригентів, %		Значення числового індексу	
	сахарози	кислоти лимонної	відчуття смаку (бал)	відчуття основного смаку (бал)
Серія 4	20,0	2,0	3,8	3,8
Серія 5	25,0	1,0	4,9	4,6
Серія 6	30,0	2,5	4,4	4,2

Таблиця 4

Смакова панель зразків суспензії на основі ніфуросазиду

Серія, №	Концентрація коригентів, %		Значення числового індексу	
	сахарози	кислоти лимонної	формула смаку	загальний смак
Серія 4	20,0	2,0	O4Г2C1K2	дуже солодкий, із слабкогірким і слабкокислим смаком
Серія 5	25,0	1,0	O3Г2C1K1	солодкий, із слабкогірким і слабкокислим смаком
Серія 6	30,0	2,5	O4Г2C1K3	дуже солодкий, із слабкогірким і кислим смаком

Таблиця 5

Результати оцінки впливу кількості ароматизатора на зміну органолептичних характеристик суспензії (за О.І.Тенцовою)

Номер зразка	Ароматизатор		Середній бал об'єктивних відчуттів
	найменування	концентрація, %	
1	малина	0,1	4,4
2	аромат апельсиновий	0,1	4,2
3	банан	0,1	4,9

Як видно з даних табл. 5, найбільший індекс смакового відчуття отримав склад зразків серії 3, що свідчить про приємні відчуття дегустаторів смаку.

Отже, на підставі одержаних нами результатів для коригування смаку суспензії було обрано: сахарози – 25%, кислоти лимонної – 1%, ароматизатора «банан» – 0,1%.

ВИСНОВКИ

1. Вивчена ефективність різних концентрацій консерванту в суспензії на основі ніфуросазиду та обрана оптимальна.

2. Обґрунтовано та експериментально підтверджено раціональний склад допоміжних речовин: коригентів запаху і смаку для лікарського засобу у вигляді суспензії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бут Г.А. // *Новости медицины и фармации.* – 2010. – №330. – С. 15-17.
2. *Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр».* – 1-е вид. – Х.: ВАТ РІРЕГ, 2001. – 531 с.
3. Люк Э., Ягер М. *Консерванты в пищевой промышленности. Свойства и применение.* – С.Пб.: ГИОРД, 2003. – 256 с.
4. Ярных Т.Г., Тихонов А.И., Гаркавцева О.А., Романенко Н.В. // *Провизор.* – 2009. – №21. – С. 15-18.
5. Bryan G.T. // *Carcinogenesis, a Comprehensive Survey.* – 1978. – Vol. 4. – P. 1-11.
6. Burke A., Cunha M.D. // *Adv. Therapy.* – 1989. – Vol. 6. – P. 213-236.
7. Herrlich P., Schweiger M. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1976. – Vol. 73, №10. – P. 3386-3390.
8. Hofnung M. // *La Recherche.* – 1986. – Vol. 17. – P. 637-648.
9. Masunari A., Tavares L.C. // *Bioorg. Med. Chem.* – 2007. – Vol. 15, №12. – P. 4229-4236.
10. Mendelson G.M. // *J. Hosp. Infect.* – 2004. – Vol. 44. – P. 154-155.

УДК 616. 926-036.1-085.246.2

ВИБОР АНТИМИКРОБНИХ КОНСЕРВАНТОВ, КОРРИГЕНТОВ ВКУСА І ЗАПАХА ДЛЯ СУСПЕНЗІЇ НА ОСНОВЕ НИФУРОКСАЗИДА

Л.Г.Науменок

Изучена эффективность консервантов суспензии, обоснован и экспериментально подтвержден рациональный состав вспомогательных веществ: корригентов запаха и вкуса.

UDC 616. 926-036.1-085.246.2

THE CHOICE OF ANTIMICROBIAL PRESERVATIVES, FLAVOURS FOR THE SUSPENSION BASED ON NIFUROXASIDE

L.G.Naumenok

The efficiency of preservatives of the suspension has been studied; the rational composition of excipients (correctives of odour and taste) has been grounded and experimentally confirmed.