



Оцінювання мікробіологічної чистоти назальної мазі «Мнемастим»

Ал Нукари Абдулкарим, О. С. Кошелєв, О. Л. Дроздов

НДІ «Медико-біологічних проблем ДЗ «Дніпропетровська медична академія», м. Дніпро, Україна

Мета роботи – визначення мікробіологічної чистоти назальної мазі «Мнемастим» з аргінін-вазопресином (АВП).

Матеріали та методи. Для контролю мікробної контамінації робили посіви на комплект поживних середовищ: для виділення кишкових бактерій – агар ЕНДО, жовтково-сольовий агар (ЖСА) – для виділення стафілококів, середовище Сабура – для виділення грибів. Чашки з посівами витримували при температурі 37 °С протягом 48 годин. Надалі ідентифікацію здійснювали за загальноприйнятими методиками.

Результати. Встановили, що кількість мікроорганізмів (бактерій і грибів) в 1 г препарату не перевищує допустимі Державною Фармакопеею України (ДФУ) нормативи для цього класу лікарських форм, але наближена до критичного значення. Цього цілком достатньо для екстемпорального виготовлення назальної мазі «Мнемастим», поряд з цим при розробленні та подальшому промислового виробництва готового лікарського засобу доцільне введення до його складу антисептичних допоміжних речовин. На підставі комплексних фармако-технологічних, біофармацевтичних, фізико-хімічних, реологічних і біологічних досліджень розробили оптимальний склад і технологію екстемпорального виготовлення назальної мазі «Мнемастим» для терапії когнітивних наслідків цереброваскулярної патології.

Висновки. Назальна лікарська форма «Мнемастим» для промислового виробництва потребує введення до складу допоміжних речовин, що характеризуються антимікробною активністю, для стабілізації процесу мікробної контамінації. Виявили, що для мінімізації цього показника стандартизації мазі на ліпофільній основі в фармакопейних межах найраціональнішим є використання полігексаметиленгуанідину фосфату, триклозану або суміші ніпагін:ніпазол 8:2 у 0,15 % концентрації. Введення консервантів у назальну мазь вазопресину на ліпофільній основі для екстемпорального виготовлення не потрібне.

Оценка микробиологической чистоты назальной мази «Мнемастим»

Ал Нукари Абдулкарим, О. С. Кошелєв, А. Л. Дроздов

Цель работы – определение микробиологической чистоты назальной мази «Мнемастим» с аргинин-вазопрессинном (АВП).

Материалы и методы. Для контроля микробной контаминации посеви делали на комплект питательных сред: для выделения кишечных бактерий – на агар ЭНДО, на желточно-солевой агар (ЖСА) – для выделения стафилококков и на среду Сабура – для выделения грибков. Чашки с посевами инкубировали при температуре 37 °С в течение 48 часов. Дальнейшую идентификацию проводили по общепринятым методикам.

Результаты. Установлено, что количество микроорганизмов (бактерий и грибов) в 1 г препарата не превышает допустимые Государственной Фармакопеей Украины нормативы для данного класса лекарственных форм, но приближено к критическому значению. Этого вполне достаточно для экстемпорального изготовления назальной мази «Мнемастим», вместе с тем при разработке и дальнейшем промышленном производстве готового лекарственного средства целесообразно введение в его состав антисептических вспомогательных веществ. На основании комплексных фармако-технологических, биофармацевтических, физико-химических, реологических и биологических исследований разработаны оптимальный состав и технология экстемпорального изготовления назальной мази «Мнемастим» для терапии когнитивных последствий цереброваскулярной патологии.

Выводы. Назальная лекарственная форма «Мнемастим» для промышленного выпуска требует введения в состав вспомогательных веществ, обладающих антимикробной активностью, для стабилизации процесса микробной контаминации. Отмечено, что для минимизации этого показателя стандартизации мазі на липофильной основе в фармакопейных пределах наиболее рационально использование полигексаметиленгуанидина фосфата, триклозана или смеси нипагін:ніпазол 8:2 в 0,15 % концентрации. Введение консервантов в назальную мазь вазопресина на липофильной основе для экстемпорального изготовления не требуется.

Ключевые слова: мази, «Мнемастим», аргинин-вазопрессин, микробиологическая чистота, введение лекарств интраназальное.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2018. – Т. 11, № 1(26). – С. 40–43

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/123682>

УДК: 615.451.1:616-093
DOI: 10.14739/2409-2932.2018.1.123682

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2018. – Т. 11, № 1(26). – С. 40–43

Ключові слова: мазі, «Мнемастим», аргінін-вазопресин, мікробіологічна чистота.

E-mail: ndimbp@gmail.com

Надійшла до редакції: 14.05.2017 // Після доопрацювання: 04.09.2017 // Прийнято до друку: 21.11.2017

Evaluation of microbiological purity of nasal ointment “Mnemastym”

Al Nukari Abdulkarim, O. S. Koshelev, A. L. Drozdov

The aim of this work was the determination of microbiological purity of nasal ointment “Mnemastym” with arginine-vasopressin (AVP).

Materials and methods. For the microbial contamination control the inoculations were made on the nutrient medium set: for colibacillus – Endo agar, for staphylococcus – vitelline-saline agar and for fungi – Sabouraud’s glucose agar. Petri dishes with inoculations were incubated during 48 hours at the temperature 37 °C. Next identification was carried out by the traditional method.

Results. It was determined that amount of microorganisms (bacteria and fungi) in 1 g of composition isn’t more than allowable standard by State Pharmacopoea of Ukraine for this class of dosage forms, but lies near critical value. It is sufficient for extemporaneous compounding of nasal ointment “Mnemastym” but at the same time development of further manufacturing of drug with the adding of antiseptic excipients is necessary. On the base of complex pharmaco-technological, biopharmaceutical, physical-chemical, rheological and biological investigations the optimal composition and technology for compounding of nasal ointment “Mnemastym” for the therapy of cognitive consequences of cerebrovascular pathology were developed.

Conclusions. It was determined that manufacturing of nasal dosage form “Mnemastym” needs an adding of excipients with antimicrobial activity for stabilization of microbial contamination process. It was revealed that for the minimization of this standardization value for the ointment on lipophilic base in pharmacopoeia limit using of polyhexamethylenguanidin phosphate of triclozane or mixture of nipagin: nipazole 8:2 in 0.15 % concentration is the most rationale. Adding of preservatives in nasal ointment with vasopressin on lipophilic base for extemporaneous compounding isn’t need.

Key words: nasal ointment “Mnemastym”, arginine-vasopressin, microbiological purity.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2018; 11 (1), 40–43

Обґрунтування виду лікарської форми для назального застосування зумовлюється фізико-хімічними властивостями біологічно активних речовин, а також особливостями застосування таких засобів. На світовому фармацевтичному ринку найпоширенішими серед фармако-терапевтичних засобів для цього виду трансмукозного введення є м’які лікарські форми (креми, гелі, мазі), котрі є найефективнішими та комплаєнтними в застосуванні [1,2].

Виходячи з біофармацевтичних концепцій, створення нових м’яких лікарських засобів для інтраназального застосування неможливе без урахування фармацевтичних факторів, що впливають на ступінь і швидкість вивільнення лікарських речовин, а також їхню біодоступність [3].

Оскільки при виготовленні назальної мазі з аргінін-вазопресином (АВП) «Мнемастим» [4,5] на ліпофільній основі стадія стерилізації відсутня, необхідно здійснювати контроль ступеня мікробної контамінації лікарської форми.

Мета роботи

Визначення мікробіологічної чистоти назальної мазі «Мнемастим» з аргінін-вазопресином.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження мікробіологічної чистоти назальної мазі «Мнемастим» виконали на кафедрі мікробіології та епідеміології ДЗ «Дніпропетровська медична академія» під керівництвом завідувача кафедри, доцента, канд. мед. наук Д. О. Степанського.

Для контролю мікробної контамінації використовували зразки лікарських форм, розфасовані в металеві необоротні зіплені туби з внутрішнім лаковим покриттям, захисною мембраною та латексним кільцем, що збері-

вали у прохолодному (8–15 °C), захищеному від світла місці протягом 10 діб (граничний термін зберігання для екстемпоральних препаратів відповідно до Державної Фармакопеї України (ДФУ)).

Для контролю мікробної контамінації посіви робили на комплект поживних середовищ: для виділення кишкових бактерій – агар ЕНДО, жовтково-сольовий агар (ЖСА) – для виділення стафілококів і середовище Сабуро – для виділення грибів. Чашки з посівами інкубували при температурі 37 °C протягом 48 годин.

Ідентифікацію здійснили за загальноприйнятими методиками [6]. Для цього виконали оцінювання мікробіологічної чистоти назальної мазі «Мнемастим» на ліпофільній основі, котру відібрали в результаті попередніх біофармацевтичних і реологічних досліджень відповідно до ДФУ 1 (2.6.12; 2.6.13) (2001) (табл. 1).

Таблиця 1. Склад інтраназальної мажевої композиції «Мнемастим» на ліпофільній основі № 7

Вазопресин (АВП)	0,000005
Пропіленгліколь	10,0
Вазелін	30,0
Ланолін	50,0
Парафін	10,0

Результати та їх обговорення

Встановили, що кількість мікроорганізмів (бактерій і грибів) в 1 г препарату не перевищує допустимі ДФУ нормативи для цього класу лікарських форм, але наближена до критичного значення. Цього цілком достатньо для екстемпорального виготовлення назальної мазі з АВП «Мнемастим», однак для промислового виробництва готового лікарського засобу, ймовірно, доцільне

Таблиця 2. Результати визначення мікробіологічної чистоти експериментальних серій назальної мазі «Мнемастим»

Найменування композиції	Вимоги ДФУ	Результат
Пропис № 7	В 1 г препарату допускається наявність не більше ніж 100 мікроорганізмів (бактерій і грибів). В 1 г препарату не допускається наявність <i>Pseudomonas aeruginosa</i> та <i>Staphylococcus aureus</i> . (ДФУ, 1 вид., р. 2.6.12; 2.6.13; N. Категорія 2 (5.1.4.N).	90

Таблиця 3. Результати визначення мікробіологічної чистоти експериментальних серій назальної мазі «Мнемастим» із різними консервантами

Найменування консерванта та його концентрація в назальній мазі з АВП	Вимоги ДФУ 1	Результат
Полігексаметиленгуанідину фосфат – 0,15 %	В 1 г препарату допускається наявність не більше ніж 100 мікроорганізмів (бактерій і грибів) В 1 г препарату не допускається наявність <i>Pseudomonas aeruginosa</i> та <i>Staphylococcus aureus</i>	Бактерій – 0 Гриби – відсутні Бактерії роду <i>Pseudomonas aeruginosa</i> і <i>Staphylococcus aureus</i> в 1 г відсутні
Ніпагін:ніпазол 8:2 – 0,15 %	«»	Бактерій – 10 Гриби – відсутні Бактерії роду <i>Pseudomonas aeruginosa</i> і <i>Staphylococcus aureus</i> в 1 г відсутні
Натрію бензоат – 0,15 %	«»	Бактерій – 50 Гриби – відсутні Бактерії роду <i>Pseudomonas aeruginosa</i> і <i>Staphylococcus aureus</i> в 1 г відсутні
Кислота бензойна – 0,15 %	«»	Бактерій – 60 Гриби – відсутні Бактерії роду <i>Pseudomonas aeruginosa</i> і <i>Staphylococcus aureus</i> в 1 г відсутні
Триклозан – 0,15 %	«»	Бактерій – 0 Гриби – відсутні Бактерії роду <i>Pseudomonas aeruginosa</i> і <i>Staphylococcus aureus</i> в 1 г відсутні

введення до його складу антисептичних допоміжних речовин (табл. 2).

Як консерванти до складу мазі вводили відомі антисептичні речовини, що використовуються у виробництві лікарських і парафармацевтичних препаратів, у концентраціях, дозволених для зовнішнього застосування [7,8].

Зважаючи на результати, введення до складу назальної ліпофільної мазі з АВП 0,000005 % усіх досліджених консервантів забезпечує рівень мікробної контамінації, що відповідає вимогам ДФУ 1 категорії 2 (готові лікарські засоби для місцевого застосування та застосування в респіраторному тракті). Але, на наш погляд, оптимальну мікробну чистоту забезпечує введення до складу назальної лікарської форми полігексаметиленгуанідину фосфату, триклозану або суміші ніпагін:ніпазол (табл. 3).

Вибір цих препаратів зумовлений передусім їхніми фармако-динамічними та кінетичними особливостями. Полігексаметиленгуанідину фосфат (ПГМГФ) виявляє істотні бактерицидні властивості, що зумовлені наявністю в його структурі повторюваних ланок гуанідинових груп, які майже не змінюються при білковому навантаженні та підсилюються при підвищенні температури, наростанням рН середовища, належать до антисептичних препаратів, котрі здатні одночасно впливати на аеробну та анаеробну

мікрофлору [9], а також не всмоктуються через шкіру та слизові оболонки.

Триклозан у високих концентраціях (від 0,2 до 2 %) діє як ПГМГФ, імовірно, впливаючи на кілька цілей у цитоплазмі та мембрани бактеріальних клітин. Однак при низьких концентраціях (до 10 мікрограмів на літр), триклозан проявляє тільки бактериостатичні властивості, пригнічуючи, насамперед, синтез жирних кислот у бактеріях [10].

Низька токсичність парабенів ніпагіну, ніпазолу зумовлена тим, що обидва препарати виявляють виражену бактерицидну активність щодо патогенних бактерій, включаючи стафілококи, стрептококи, синьогнійну та кишкову паличку, протей, клебсієли та інші мікроорганізми. Вони також діють фунгіцидно щодо грибів [11].

Висновки

1. На підставі комплексних фармако-технологічних, біофармацевтичних, фізико-хімічних, реологічних і мікробіологічних досліджень розробили оптимальний склад і технологію екстемпорального виготовлення назальної мазі «Мнемастим» із вазопресином для терапії когнітивних наслідків розладів як результату цереброваскулярної патології.

2. Встановили, що назальна лікарська форма вазопресину для промислового виробництва потребує введення до складу допоміжних речовин, котрі виявляють антимікробну активність, для збільшення мікробної контамінації. Виявили: для мінімізації цього показника стандартизації мазі на ліпофільній основі в фармакопейних межах найраціональнішим є використання полігексаметиленгуанідину фосфату, триклозану або суміші ніпагін:ніпазол 8:2 у 0,15 % концентрації. Введення консервантів до назальної мазі «Мнемастим» на ліпофільній основі для екстемпорального виготовлення не потрібне.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:

Ал Нукарі Абдулкарім, аспірант, НДІ медико-біологічних проблем ДЗ «Дніпропетровська медична академія» МОЗ України, м. Дніпро.

Кошелев О. С., канд. мед. наук, старший науковий співробітник, НДІ медико-біологічних проблем ДЗ «Дніпропетровська медична академія» МОЗ України, м. Дніпро.

Дроздов О. Л., д-р мед. наук, професор, директор НДІ медико-біологічних проблем ДЗ «Дніпропетровська медична академія» МОЗ України, м. Дніпро.

Сведения об авторах:

Ал Нукарі Абдулкарим, аспирант, НИИ медико-биологических проблем ГУ «Днепропетровская медицинская академия» МЗ Украины, г. Днепр.

Кошелев О. С., канд. мед. наук, старший научный сотрудник НИИ медико-биологических проблем ГЗ «Днепропетровская медицинская академия» МЗ Украины, г. Днепр.

Дроздов А. Л., д-р мед. наук, профессор, директор НИИ медико-биологических проблем ГУ «Днепропетровская медицинская академия» МЗ Украины, г. Днепр.

Information about authors:

Al Nukari Abdulkarim, Aspirant, Scientific Research Institute of medical-biological problems, State Institution the "Dnipropetrovsk medical academy", Ministry of health of Ukraine, Dnipro.

Koshelev O. S., PhD, Senior staff Scientist, Scientific Research Institute of medical-biological problems, State Institution the "Dnipropetrovsk medical academy", Ministry of health of Ukraine, Dnipro.

Drozdov O. L., Dr.hab., Professor, Director of Scientific Research Institute of medical-biological problems, State Institution the "Dnipropetrovsk medical academy", Ministry of health of Ukraine, Dnipro.

Список літератури

- Шишкина А.В. Анализ отечественного фармацевтического рынка мягких лекарственных форм / А.В. Шишкина, В.Л. Багирова // Фармація. – 2013. – №1. – С. 28–30.
- Improved Pharmacokinetics of Sumatriptan With Breath Powered™ Nasal Delivery of Sumatriptan Powder / M. Obaidi, E. Offman, J. Messina et al. // Headache. – 2013. – Vol. 53. – Issue 8. – P. 1323–1333.
- Изучение влияния основ-носителей на интенсивность высвобождения каптоприла из назальных мягких лекарственных форм / В.В. Гладышев, Алмохамад Жумаа Абдуллах, А.П. Лисянская, И.Л. Кечин // Кубанский научный медицинский вестник. – 2013. – №5. – С. 69–73.
- Патент України на корисну модель від 10.12.2015 р. №103417. Назальна мазь ноотропної дії «Мнемастим» / Ал Нукарі Абдулкарім, І.С. Свіргун, А.П. Лисянська, А.М. Рудько, С.А. Мелконян // Бюлетень №23.
- Дроздов О.Л. Виготовлення мазі назальної з діючою речовиною вазопресин в умовах аптеки / О.Л. Дроздов, В.В. Нагорний, Ал Нукарі Абдулкарім // Інформаційний лист МОЗ України з пробл. «Фармація». – 2016. – Вип. 3. – №54. – 4 с.
- Современные методы лабораторной диагностики сепсиса / В.Н. Чеботкевич, Е.И. Кайтанджан, В.В. Бурyleв, Е.Е. Щетинкина // Лабораторная диагностика. – 2013. – Т. 15. – №4. – С. 295–300.
- Алмохамад Жумаа Абдуллах. Изучение микробиологической чистоты назального геля с каптоприлом / Алмохамад Жумаа Абдуллах, Н.Л. Кольчева, С.А. Гладышева // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики : тези доповідей 73-ї Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю. – 2013. – №12(додаток). – С. 192.
- Draelos Z.D. Cosmetics, categories, and the future / Z.D. Draelos // Dermatologic Therapy. – 2012. – Vol. 25. – Issue 3. – P. 223–228.
- Использование препаратов полигексаметиленгуанидин гидрохлорида (ПГМГ ГХ) в лечении ран / Т.О. Курицкая, Н.М. Наумов, А.А. Железнякова и др. // Региональный вестник. – 2017. – №1(6). – С. 2–9.
- Fox M. Antimicrobial activity triclozan / M. Fox // NBC News. – 2016. – №2(sep.). – P. 44–51.
- Błędzka D. Parabens. From environmental studies to human health / D. Błędzka, J. Gromadzińska, W. Wąsowicz // Environment International. – 2014. – Vol. 67. – P. 27–42.

References

- Shishkina, A. V., & Bagirova, V. L. (2013) Analiz otechestvennogo farmatsevticheskogo rynka myagkikh lekarstvennykh form [Analysis of the russian pharmaceutical market of soft dosage forms]. *Pharmaciya*, 1, 28–30. [in Russian].
- Obaidi, M., Offman, E., Messina, J., Carothers, J., Djupesland, P. G., & Mahmoud, R. A. (2013) Improved Pharmacokinetics of Sumatriptan With Breath Powered™ Nasal Delivery of Sumatriptan Powder. *Headache*, 53(8), 1323–1333. doi: 10.1111/head.12167.
- Gladyshev, V. V., Almokhamad Zhuma Abdullakh, Lisyanskaya, A. P., Kechin, I. L., & Biryk, I. A. (2013) Izucheniye vliyaniya osnov-nositel'ey na intensivnost' vysvobozhdeniya kaptopriila iz nazal'nykh myagkikh lekarstvennykh form [Study of ointment base influence over intensity of captopril release from nasal semisolid dosage forms]. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*, 5, 69–73. [in Russian].
- Al Nukari Abdulkarim, Svirhun, I. S., Lisiaska, A. P., Rudko, A. M., & Melkonian, S. A. (2015) Patent Ukrainy na korisnu model vid 10.12.2015 r. №103417 Nazalna maz nootropnoi dii «Mnemastim» [Patent of Ukraine to the utility model dated December 10, 2015 №103417. Nasal ointment of nootrop action]. *Bulleten*, №23 [in Ukrainian].
- Drozdov, O. L., Nahorni, V. V., & Al Nukari Abdulkarim. (2016) Vyhotovlennia mazi nazalnoi z diuchoiu rehovynoiu vazopresyn v umovakh apteki [Making of nasal ointment with an operating substance Vasopressinum in the conditions of pharmacy]. *Informatsiinyi lyst MOZ Ukrainy z problemy «Farmatsiia»*, 3(54). [in Ukrainian].
- Chebotkevich, V. N., Kaitandghan, E. I., Burylev, V. V., & Shchetinkina, E. E. (2013) Sovremennyye metody laboratornoj diagnostiki sepsisa [Modern Methods for Laboratory Diagnosis of Sepsis]. *Laboratornaya diagnostika*, 15(4), 295–300. [in Russian].
- Almokhamad Zhuma Abdullakh, Kolycheva, N. L., & Gladysheva, S. A. (2013) Izucheniye mikrobiologicheskoy chistoty nazal'nogo gelya s kaptoprilom [Study of microbiological cleanness of nasal gel with captopril]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. Abstracts of Papers of the 73rd All-Ukrainian Scientific and Practical Conference of Young Scientists and Students with International Participation*, 12, 192. [in Russian].
- Draelos, Z. D. (2012) Cosmetics, categories, and the future. *Dermatologic Therapy*, 25(3), 223–228. doi: 10.1111/j.1529-8019.2012.01498.x.
- Kurickaya, T. O., Naumov, N. M., Zheleznyakova, A. A., Volodin, A. D., & Naumov, M. M. (2017) Ispol'zovanie preparatov poligeksametilenguanidina gidrohlorida (PGMG GKH) v lechenii ran [The use of preparations of polyhexamethyleneguanidine hydrochloride (PHMG HCH) is in treatment of wounds]. *Regional'nyj vestnik*, 1(6), 2–9. [in Russian].
- Fox, M. (2016) Antimicrobial activity triclozan. *NBC News*, 2(sep.), 44–51.
- Błędzka, D., Gromadzińska, J., & Wąsowicz, W. (2014) From environmental studies to human health. *Environment International*, 67, 27–42. doi: 10.1016/j.envint.2014.02.007.