

О.О. Ціхоцька, Р.С. Коритнюк, В.В. Шманько

**МІКРОБІОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ НООТРОПНИХ СИРОПІВ  
З СОЛЯМИ МАГНІЮ І АМІНОКИСЛОТАМИ**

Запорізький державний медичний університет,

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика,  
Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського**Ключові слова:** сиропи, тест-штами мікроорганізмів, антимікробний консервант.**Ключевые слова:** сиропы, тест-штаммы микроорганизмов, антимикробный консервант.**Key words:** syrups, test-cultures of microorganisms, antimicrobial preservative.

Проведено визначення мікробіологічної чистоти лікарських сиропів з магнію хлоридом і амінокислотами. Експериментально підтверджена доцільність введення до сиропів 0,1 % сорбінової кислоти як антимікробного консерванту. Сиропи „Магнелонг” і „Глутамаг” за всіма мікробіологічними показниками відповідають вимогам ДФУ I вид.

Проведено определение микробиологической чистоты лекарственных сиропов с хлоридом магния и аминокислотами. Экспериментально подтверждена целесообразность введения 0,1 % сорбиновой кислоты в качестве антимикробного консерванта. Сиропы „Магнелонг” и „Глутамаг” по всем микробиологическим показателям соответствуют требованиям ДФУ I изд.

Determination of the microbiological purity of medical syrups with magnesium chloride and amino acids was conducted. The expedience of entrance of 0,1 % sorbic acid into syrups as antimicrobial preservative was an experimentally confirmed. „Magnelong” and „Glutamag” syrups are respond to request of SPhU I ed. as a microbiological purity medicines.

Одним із важливих показників якості лікарських засобів є відсутність мікробного обсіменіння, – це сприяє стабільності фізико-хімічних характеристик ліків упродовж терміну зберігання [1, 3, 10]. При розробці нестерильних препаратів для орального застосування з метою досягнення мікробіологічної чистоти вживають необхідні організаційних і технологічних заходів, зокрема вводять до їх складу антимікробні консерванти [1, 4, 6]. Асортимент таких речовин обмежується існуючими нормативними документами [7, 8], а також доцільністю та безпечністю їх використання для макроорганізму. Широко розповсюдженими і високоефективними в цьому плані є сорбінова кислота (СК) і ніпагін [2, 9].

Досліджувані нами експериментальні зразки сиропу „Глутамаг” у складі містять такі допоміжні речовини, як сорбітол, гліцерин і пропіленгліколь, концентрація яких сумарно складає 55 %, що спричинює відповідно високий осмотичний тиск такої композиції, завдяки чому відбувається руйнування (дегідратація) клітин мікроорганізмів. Однак, у процесі зберігання цього сиропу, як і сиропу „Магнелонг” з 60 – 64 % концентрацією цукру, не можна виключити можливість проростання окремих представників мікрофлори, зокрема непатогенних дріжджів. Для забезпечення мікробіологічної чистоти композиційних сиропів при зберіганні до їх складу було введено різні концентрації сорбінової кислоти і ніпагіну і проведено дослідження їх впливу на затримку росту тест-штамів мікроорганізмів.

**МЕТА РОБОТИ** – вивчення мікробіологічної чистоти лікарських сиропів „Магнелонг” і „Глутамаг”.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** Мікробіологічну чистоту експериментальних зразків сиропів визначали згідно вимог ДФУ I вид. (розділи 2.6.12; 2.6.13; 5.1.3; 5.1.4) одразу після виготовлення і після зберігання при кімнатній температурі протягом 12 і 24 міс [3]. В якості тест-штамів використовували еталонні штами із американської типової колекції культур мікроорганізмів: *Escherichia coli* ATCC 25922, *Candida albicans* NCTC 885-653, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Bacillus subtilis* (s.anthracooidum) ATCC

6633. В експериментах використовували однодобові культури мікроорганізмів, вирощених на твердих поживних середовищах – м'ясо-пептонному агарі (для бактерій) і агарі Сабуро (для гриба *Candida albicans*) [3].

Вивчення антимікробної активності консервантів у експериментальних зразках сиропів проводили загальноприйнятим в мікробіологічній практиці методом дифузії в агар у модифікації “колодязів” [2]. Цей метод ґрунтується на здатності речовин дифундувати в агарове середовище, яке попередньо засівають досліджуваною тест-культурою. Ступінь антимікробної активності експериментальних зразків визначали вимірюванням діаметру зони затримки росту тест-штамів мікроорганізмів. Дослідження проводили в шестикратних повторях відносно кожної тест-культури. Статистичну обробку результатів дослідження проводили за критерієм Стьюдента ( $P > 0,05$ ) [5].

**РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.** Відповідно до фармакопейних вимог [3], в 1 г (1 мл) готового лікарського засобу для орального застосування (Категорія 3) допускається не більше 103 бактерій і не більше 102 грибів, а також відсутність бактерій родини *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus aureus* і *Pseudomonas aeruginosa*.

Результати контролю мікробіологічної чистоти експериментальних зразків сиропів представлені у *табл. 1*.

Таблиця 1

**Дослідження мікробіологічної чистоти сиропів „Магнелонг” і „Глутамаг”**

Препарат (термін зберігання)	Розведення препарату	Загальна кількість мікроорганізмів КУО/1 г препарату		Наявність бактерій родини			
		бактерій	грибів	Enterobacteriaceae	S. aureus	P. aeruginosae	
„Глутамаг”	1 : 10	0 міс.	до 20	до 10	відсутні	відсутні	відсутні
		6 міс.	до 20	до 20	відсутні	відсутні	відсутні
		12 міс.	до 30	до 20	відсутні	відсутні	відсутні
		24 міс.	до 40	до 30	відсутні	відсутні	відсутні
„Магнелонг”	1 : 10	0 міс.	до 20	до 20	відсутні	відсутні	відсутні
		6 міс.	до 20	до 20	відсутні	відсутні	відсутні
		12 міс.	до 25	до 30	відсутні	відсутні	відсутні
		24 міс.	до 40	до 50	відсутні	відсутні	відсутні



Виходячи з результатів, наведених у табл. 1, можна зробити висновок, що композиційні препарати „Магнелонг” і „Глутамаг” за всіма мікробіологічними показниками відповідають вимогам ДФУ I вид. з мікробіологічної чистоти, оскільки загальна кількість бактерій і грибів складає менше 50 КУО/г препарату, а також відсутні бактерії родини Enterobacteriaceae, Staphylococcus aureus і Pseudomonas aeruginosa.

Результати вивчення антимікробної активності консервантів (0,05%, 0,1%, 0,15% сорбінової кислоти і 0,05% ніпагіну) у складі досліджуваних зразків сиропів наведені у табл. 2.

Таблиця 2

**Вплив різних концентрацій консервантів на антимікробну активність композиційних засобів „Магнелонг” і „Глутамаг”**

Препарат	Тест-культура	Діаметр зони затримки росту мікроорганізмів, мм				
		Вміст консерванту, %				
		0,05 % СК	0,1 % СК	0,15 % СК	0,05 % ніпагіну	0,05 % ніпагіну + 0,1% СК
„Магнелонг”	E. coli	9,0±0,1	19,0±0,3	20,0±0,2	20,0±0,1	21,0±0,2
	C. albicans	10,5±0,2	12,0±0,4	13,0±0,5	7,0±0,2	13,5±0,1
	P. aeruginosa	11,3±0,2	18,0±0,2	19,5±0,1	19,1±0,2	20,0±0,1
	S. aureus	11,0±0,2	15,2±0,1	15,1±0,5	16,5±0,1	19,5±0,1
	B. subtilis	8,5±0,3	12,3±0,2	15,0±0,3	17,2±0,1	20,8±0,2
	P. vulgaris	7,5±0,2	10,2±0,2	11,0±0,2	12,1±0,1	14,9±0,1
	E. coli	11,0±0,1	21,0±0,3	23,0±0,2	22,0±0,1	23,0±0,1
„Глутамаг”	C. albicans	12,0±0,2	14,0±0,4	14,0±0,5	9,0±0,2	14,5±0,1
	P. aeruginosa	14,3±0,2	20,0±0,2	21,5±0,1	18,1±0,2	22,0±0,1
	S. aureus	15,0±0,2	20,2±0,1	20,1±0,5	23,5±0,1	25,0±0,1
	B. subtilis	10,5±0,3	14,3±0,2	17,0±0,3	19,2±0,1	24,8±0,2
	P. vulgaris	9,0±0,2	12,2±0,2	14,0±0,2	14,1±0,1	18,9±0,1

Порівнюючи розмір діаметрів затримки росту мікроорганізмів у сиропях „Магнелонг” і „Глутамаг” видно, що наявність у якості допоміжних речовин багатоатомних спиртів – пропіленгліколю, гліцерину, сорбіту сприяє потенційованому синергізму з консервуючими додатками, що викликає проявлення більш вищої бактеріостатичної активності композиційного сиропу „Глутамаг”.

Аналізуючи результати дослідження, видно, що суттєвої різниці (p<0,05) активності сиропів з 0,1% і 0,15 % вмістом сорбінової кислоти не виявлено. Ніпагін у концентрації 0,05 % майже не впливав на затримку росту Candida albicans (діаметр зони затримки росту складав < 10 мм). Поєднання 0,05 % ніпагіну і 0,1 % сорбінової кислоти хоч дещо і підвищує протимікробну активність композицій по відношенню до тест-штамів E. coli, P. aeruginosa, S. aureus та B. subtilis, проте може стати перешкодою для застосування засобу у педіатричній практиці, оскільки не

є досить безпечною комбінацією. Результати визначення антимікробної активності вищезазначених консервантів на протязі терміну придатності 6, 12 і 24 міс. не мають суттєвих відмінностей від представлених даних у таблиці 2. Таким чином, введення сорбінової кислоти до сиропів у концентрації 0,1 % слід вважати доцільним для забезпечення протимікробної стабільності препарату при тривалому зберіганні.

**ВИСНОВКИ**

1. Експериментальні зразки композиційних засобів „Магнелонг” і „Глутамаг” за всіма мікробіологічними показниками відповідають вимогам Державної Фармакопеї України першого видання з мікробіологічної чистоти.

2. Експериментально обґрунтована доцільність введення 0,1 % сорбінової кислоти до сиропів як консерванту, що забезпечує антимікробну стабільність лікарських засобів на протязі терміну придатності у 24 міс.

3. Дані проведених досліджень будуть використані при удосконаленні технологічного процесу виготовлення лікарських препаратів „Магнелонг” і „Глутамаг”.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек. Методичні рекомендації МОЗ України від 3 серпня 2005 р. № 391. Колектив розробників (О.І.Тихонов, Т.Г.Ярних, В.П.Черних та інші). – К., 2005. – 98 с.

2. Державна Фармакопея України / Державне підприємство „Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-е вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – 556 с.

3. Державна Фармакопея України / Державне підприємство „Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-е вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – Доповнення 1. – 2004. – 520 с.

4. Иванов А.И. Классификация негативных факторов, воздействующих на процесс производства лекарственных средств / А.И. Иванов, И.В. Сударев, В.Г. Гандель // Фармацевтические технологии и упаковка. – 2007. – № 2. – С. 44-46.

5. Лопач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях Excel / Лопач С.Н., Губенко А.В., Бабич П.Н. – К.: Мартон, 2001. – 410 с.

6. Наказ МОЗ України № 275 від 31.05.2006 „Про затвердження інструкції із санітарно-протиепідемічного режиму аптечних закладів”.

7. Наказ МОЗ України № 8 від 15.01.2003 „Про затвердження переліків допоміжних речовин та барвників, дозволених для застосування у виробництві лікарських засобів, що (лікарські засоби) реєструються в Україні та виготовляються в аптечних умовах за рецептами лікарів і замовленнями лікувально-профілактичних закладів”.

8. Руководство по качеству 42-3.3:2004. Лекарственные средства. Испытания стабильности / Под редакцией Н.А. Ляпунов, В.П. Георгиевский. – К.: ООО "Морион". – 2004. – 136 с.

9. Щирова Ю.В. Дослідження мікробної контамінації порошку листя гінґко дволопатевого та гранул на його основі / Ю.В. Щирова, І.Л. Дикий, О.Г. Геїдеріх [та ін.] // Вісник фармації. – 2003. – № 4(36). – С. 75-77.

10. Watanabe K. Effect of ionic strength on the inactivation of microorganisms by microwave irradiation / K. Watanabe, Y. Kakita, N. Kashige, F. Miake, T. Tsukiji // Lett. Appl. Microbiol. – 2000. – № 31. – С. 52–56.

**Відомості про авторів:** Зав. кафедри технології ліків і клінічної фармації Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л.Шупіка, д.фарм.н., професор Коритнюк Раїса Сергіївна.

Зав.курсом клінічної фармакології кафедри фармакології Тернопільського державного медичного університету імені І.Я.Горбачевського, д.мед.н., професор Шманько Володимир Васильович.

Аспірант кафедри технології ліків ЗДМУ Ціхоцька Олена Олександрівна.

**Адреса для листування:** 69035 м.Запоріжжя, вул. Маяковського, 26, кафедра технології ліків, тел. 8(061) 224-69-23, 8(067) 292-37-36 e-mail: elena-lucky@mail.ru