

**Key words:** *Canna hybrida*, phenolcarboxylic acids, high performance liquid chromatography.

### **Відомості про авторів:**

**Тимофєєва Світлана Вікторівна** — здобувач кафедри хімії природних сполук Національного фармацевтичного університету. Адреса: м. Харків, вул. Пушкінська, 53.

**Кисличенко Олександра Анатоліївна** — кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри фармакогнозії Національного фармацевтичного університету. Адреса: м. Харків, вул. Пушкінська, 53.

**Журавель Ірина Олександрівна** — доктор фармацевтичних наук, професор кафедри хімії природних сполук Національного фармацевтичного університету. Адреса: м. Харків, вул. Пушкінська, 53.

УДК 615.263.63+616-08+616.594.14

## **ВИВЧЕННЯ МІКРОБІОЛОГІЧНОЇ ЧИСТОТИ ЛІКУВАЛЬНО-КОСМЕТИЧНИХ ЗАСОБІВ, ЩО ПРИЗНАЧЕНІ ДЛЯ КОРЕКЦІЇ АЛОПЕЦІЇ**

**М. І. Федоровська<sup>1</sup>, Н. П. Половко<sup>2</sup>, Р. В. Куцик<sup>1</sup>**

**Івано-Франківський національний медичний університет,  
м. Івано-Франківськ,**

**Національний фармацевтичний університет, м. Харків**

**Вступ.** Важливою вимогою до м'яких лікувально-косметичних засобів (ЛКЗ), що вміщують діючі речовини рослинного походження, є їх мікробіологічна чистота протягом терміну зберігання та застосування.

**Мета.** Вивчення мікробіологічної чистоти свіжовиготовлених зразків ЛКЗ та в процесі їх зберігання протягом 2-х років при температурі  $4\pm 2^\circ\text{C}$  і  $20\pm 2^\circ\text{C}$ .

**Матеріали і методи.** За методикою ДФУ 2-го видання у зразках методом прямого посіву визначали загальний вміст бактерій та грибків та наявність бактерій *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* й *Enterobacteriaceae*.

**Результати.** У свіжовиготовлених засобах та при її зберігання в режимі температур  $4\pm 2^\circ\text{C}$  і  $20\pm 2^\circ\text{C}$  протягом 2 років загальна кількість бактерій в 1 г крему не перевищувала 40 і загальна кількість грибків не перевищувала 20 монокультур; в 1 г різних гелів бактерій було не більше 50, грибків не більше 20 і 10 відповідно; повністю відсутні бактерії родини *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* й *Staphylococcus aureus*.

**Висновки.** Отримані результати аналізу підтвердили, що за показником мікробіологічної чистоти розроблені лікувально-косметичні засоби відповідають вимогам ДФУ для препаратів місцевої дії.

**Ключові слова:** лікарські-косметичні засоби, алопеція, мікробіологічна чистота

**Вступ.** Нами розроблені лікувально-косметичні засоби (ЛКЗ) у формі крему й гелю з сухим екстрактом пальми сабаль й настойкою софори японської, що призначені для профілактики та комплексної терапії андрогенної алопеції, та гелю з соком кропиви дводомної — для симптоматичної алопеції [5, 6, 7, 8]. Важливою вимогою до ЛКЗ з пружно-пластичним дисперсним середовищем є мікробіологічна стабільність (МС). МС досягається завдяки дотриманню санітарно-гігієнічних вимог в процесі виробництва та зберігання препаратів, а також використання антимікробних консервантів. Кількісно МС перевіряють за показником мікробіологічної чистоти (МЧ), тобто допустимою кількістю (не більше 100) мікроорганізмів в 1 г препарату [2]. Контроль за МЧ особливо важливий для м'яких ЛКЗ, що вміщують діючі речовини рослинного походження, оскільки останні є потенційним джерелом для розвитку мікроорганізмів [3, 4].

**Мета.** Вивчення МЧ свіжо виготовлених зразків ЛКЗ та в процесі їх зберігання при температурі  $4\pm 2^\circ\text{C}$  і  $20\pm 2^\circ\text{C}$ .

**Матеріали та методи дослідження.** При вивченні мікробіологічної чистоти досліджуваних ЛКЗ використовували методику Державної Фармакопеї України 2-го видання [1].

При оцінці результатів з метою уникнення помилок, можливих у зв'язку з виявленням антимікробної активності, експериментально встановили, що дані ЛКЗ в розведенні 1:10 можна охарактеризувати як такі, що «не проявляють антимікробної дії».

Нами було виготовлено та закладено на зберігання по п'ять зразків кожного ЛКЗ в пластмасових непрозорих баночках. В експерименті використовували свіжовиготовлені зразки ЛКЗ та зразки, що зберігались при температурі  $4\pm 2^\circ\text{C}$  і  $20\pm 2^\circ\text{C}$ . Вивчення мікробіологічної чистоти проводили кожні 6 місяців протягом 2-х років.

Згідно вимог ДФУ в лікарських формах для нашкірного застосування допускається не більше 100 життєздатних аеробних мікроорганізмів (бактерій і грибів сумарно), не допускається ріст ентеробактерій (Enterobacteriaceae), золотистого стафілококу (Staphylococcus aureus) та синегнійної палички (Pseudomonas aeruginosa).

Дослідження проводили методом прямого пісву. Використовували наступні поживні середовища: № 1 для вирощування бактерій, № 2 (агар Сабуро) — для грибів, № 3 і № 4 — для Enterobacteriaceae, № 8 і № 10 — для Staphylococcus aureus, № 8 і № 9 — для Pseudomonas aeruginosa [1].

## НА ДОПОМОГУ ПРАКТИЧНОМУ ЛІКАРЮ

---

Для проведення одного аналізу зважували 10,0 г зразка ЛКЗ і готували: для крем-маски — гомогенну емульсію, додаючи фосфатний буферний розчин рН 7 і емульгатор твін-80 (2,5 %) до кінцевого об'єму 100 мл; для гель-масок — гомогенний гідрогель, додаючи фосфатний буферний розчин рН 7 до кінцевого об'єму 100 мл. Гомогенного стану досягали завдяки використанню скляних бус й механічного струшування. Для кожного розведення застосовували дві чашки Петрі.

Задалегідь у чашки Петрі діаметром 9 см заливали 15 мл середовища № 1 і залишали застигати. 1 мл попередньо виготовленого розведення ЛКЗ 1:10 вносили у кожну із 2-х пробірок з 4 мл розплавленого і охолодженої до температури 45–50 °С середовища № 1, швидко перемішували і переносили на чашки Петрі, рівномірно розподіляючи на поверхні. Після застигання, інкубували в термостаті при температурі  $32,5 \pm 2,5$  °С 5 діб. Тоді підраховували число колоній, які виростили на кожній чашці (для одного ЛКЗ використовували 10 чашок Петрі), визначали середнє арифметичне, множили на показник розведення і розраховували число бактерій в 1 г досліджуваного зразка.

Аналогічно здійснювали дослідження ЛКЗ на присутність в ній плісневих грибів і дріжджів, при цьому використовували поживне середовище № 2, інкубацію посівів проводили при температурі  $22,5 \pm 2,5$  °С 5 діб.

Для визначення наявності бактерій родини Enterobacteriaceae 10,0 мл приготовленого розведення додавали до 90 мл рідкого середовища № 3, гомогенізували й витримували при температурі 35 — 37 °С 24 год. Після інкубації робили пересівання на чашки Петрі з щільним середовищем № 4 й посіви витримували при температурі 35 — 37 °С 2 доби. Після інкубації не спостерігали росту круглих малинових з металевим блиском або без нього колонії діаметром від 2 мм до 4 мм.

Для визначення присутності *P. aeruginosa* й *S. aureus* 10,0 мл приготовленого розведення додавали до 90 мл рідкого поживного середовища № 8, гомогенізували й витримували при температурі 35 — 37 °С 24 год. Після інкубації робили пересіви на чашки Петрі з щільними поживними середовищами № 9 і № 10, витримували в термостаті при температурі 35 — 37 °С протягом 2-х діб. Після інкубації не спостерігали росту зеленуватих колоній на середовищі № 9 і золотаво-жовтих колоній, оточених жовтими зонами, на середовищі № 10.

**Результати.** Результати проведених досліджень представлені в таблицях 1 і 2. За результатами досліджень у свіжо виготовлених ЛКЗ та при її зберіганні в режимі температур  $4 \pm 2$  °С і  $20 \pm 2$  °С протягом 2 років, загальна кількість бактерій в 1 г крему не перевищувала 40 і загальна кількість грибків не перевищувала 20 монокультур; в 1 г гелів при АА та ТА — МО бактерій було не більше 50, грибків не більше 20 і 10 відповідно; повністю відсутні бактерії родини Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa* й *Staphylococcus aureus*.

Таблиця 1  
**Результати дослідження мікробіологічної чистоти ЛКЗ, що призначені для лікування АА**

Час зберіг. при 4±2°С і 20±2°С відп.	Крем для андрогенної алопеції				Гель для андрогенної алопеції					
	Загальна к-сть м/о в 1 г ЛКЗ		Мікроорганізми		Загальна к-сть м/о в 1 г ЛКЗ		Мікроорганізми			
	Бакт.	Грб.	Enterobact.	S. aureus	P. aerug.	Бакт.	Грб.	Enterobact.	S. aureus	P. aerug.
Свіжовигот. ЛКЗ	10	<10	відсут. росту	відсут. росту	відсут. росту	10	<10	відсут. росту	відсут. росту	відсут. росту
	10	<10	-/-	-/-	-/-	10	<10	-/-	-/-	-/-
	10	<10	-/-	-/-	-/-	20	<10	-/-	-/-	-/-
	30	10	-/-	-/-	-/-	40	<10	-/-	-/-	-/-
Через 6 міс. зберіг.	20	<10	-/-	-/-	-/-	20	<10	-/-	-/-	-/-
	30	10	-/-	-/-	-/-	40	<10	-/-	-/-	-/-
	20	10	-/-	-/-	-/-	30	10	-/-	-/-	-/-
	40	20	-/-	-/-	-/-	40	10	-/-	-/-	-/-
Через 12 міс. зберіг.	20	10	-/-	-/-	-/-	30	10	-/-	-/-	-/-
	40	20	-/-	-/-	-/-	40	10	-/-	-/-	-/-
	20	10	-/-	-/-	-/-	30	10	-/-	-/-	-/-
	40	20	-/-	-/-	-/-	40	10	-/-	-/-	-/-
Через 18 міс. зберіг.	20	10	-/-	-/-	-/-	30	10	-/-	-/-	-/-
	40	20	-/-	-/-	-/-	40	10	-/-	-/-	-/-
	20	10	-/-	-/-	-/-	30	10	-/-	-/-	-/-
	40	20	-/-	-/-	-/-	40	10	-/-	-/-	-/-
Через 24 міс. зберіг.	20	10	-/-	-/-	-/-	30	10	-/-	-/-	-/-
	40	20	-/-	-/-	-/-	50	10	-/-	-/-	-/-
	20	10	-/-	-/-	-/-	30	10	-/-	-/-	-/-
	40	20	-/-	-/-	-/-	40	10	-/-	-/-	-/-

**Результати дослідження мікробіологічної чистоти ЛКЗ, що  
призначені для лікування ТА**

Час зберігання при 4±2°C і 20±2°C відповідно	Гель з соком кропиви дводомної				
	Загальна к-сть м/о в 1 г ЛКЗ		Мікроорганізми		
	Бакт.	Грб.	Entero- bact.	S. aureus	P. aureg.
Свіжо виготовлені зразки ЛКЗ	10	<10	відсут. росту	відсут. росту	відсут. росту
	20	<10	-//-	-//-	-//-
Через 6 міс. зберіг.	20	10	-//-	-//-	-//-
	30	10	-//-	-//-	-//-
Через 12 міс. зберіг.	30	10	-//-	-//-	-//-
	40	20	-//-	-//-	-//-
Через 18 міс. зберіг.	30	10	-//-	-//-	-//-
	50	20	-//-	-//-	-//-
Через 24 міс. зберіг.	30	10	-//-	-//-	-//-
	50	20	-//-	-//-	-//-

Низькі показники мікробної контамінації зразків досліджуваних ЛКЗ обґрунтовуються ефективною дією консервантів та дотриманням належних санітарних умов при виготовленні та зберіганні.

Отже, нові ЛКЗ з рослинними субстанціями для лікування АА та ТА, що розроблені на кафедрі організації та економіки фармації і технології ліків ІФНМУ за показником мікробіологічної чистоти відповідають вимогам ДФ України протягом всього терміну зберігання за різних температурних умов.

**Висновки.** Експериментально встановлено, що в свіжовиготовлених ЛКЗ та на протязі 2-х років зберігання при температурі 4±2°C і 20±2°C загальна кількість мікроорганізмів не перевищує 100, повністю відсутні бактерії родини Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa* й *Staphylococcus aureus*. Таким чином, крем та гель з екстрактом пальми сабаль і настійкою софори японської, гель з соком кропиви дводомної, що призначені для зовнішнього застосування при АА та ТА відповідно, за рівнем мікробного забруднення відповідають вимогам Державної Фармакопеї України для препаратів місцевої дії.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Державна Фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 2-е вид. — Харків:

- Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. — Т. 1. — 1127 с.
2. Біологічні випробування крему з цефтриаксоном і німесулідом за показником «мікробіологічна чистота» / О. П. Шматенко, В. О. Тарасенко, Л. Л. Давтян, А. О. Дроздова, В. В. Шматенко // Фармацевтичний журнал. — 2012. — № 2. — С. 77–81.
  3. Оцінка мікробіологічної стабільності екстемпоральної мазі для назального застосування / К. А. Умінська, О. П. Стрілець, Л. П. Савченко, В. А. Георгіянц // Зб. наук. праць співробіт. НМАПО ім. П. Л. Шупика. — 2015. — № 24 (5). — С.366–370.
  4. Пуль-Лузан В. В. Вивчення стабільності гелю з ефірними оліями для лікування захворювань верхніх дихальних шляхів [Текст] / В. В. Пуль-Лузан, І. І. Баранова, С. О. Мамедова // Фармацевтичний журнал. — 2015. — № 1. — С. 20–26
  5. Федоровская М.И. Изучение реологических параметров основы гель-маски, предназначенной для лечения телогеновой алопеции/ М.И. Федоровская, Н.П. Половко // Вестник фармации (Беларусь). — 2016. — № 2 (72). — С. 35–41.
  6. Fedorovska M. I. Technology development of herbal remedies for androgenic alopecia external application / M. I. Fedorovska, I. O. Yarema // The Pharma Innovation Journal. — 2015. — Vol.4(8). — P.26–28.
  7. Herbal medicines as an effective therapy in hairloss — A review / Patil SM, Sapkale G.N., Surwase U.S., Bhombale B.T. // Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. — 2010. — Vol.1 — P.773–781.
  8. Kaushik R. Alopecia: herbal remedies / R. Kaushik, D. Gupta, R. Yadav // Intern. Journal of Pharmaceutical Science and Research. — 2011. — Vol. 2(7). — P. 1631–1637.

## **Изучение микробиологической чистоты лечебно-косметических средств, которые предназначены для коррекции алопеции**

***М. И. Федоровская, Н. П. Половко, Р. В. Куцик***

**Ивано-Франковский национальный медицинский университет,  
г. Ивано-Франковск,**

**Национальный фармацевтический университет, г. Харьков**

**Введение.** Важным требованием к мягким лечебно-косметическим средствам (ЛКС), содержащим действующие вещества растительного происхождения, является их микробиологическая чистота в течение их срока хранения и применения.

**Цель.** Изучение микробиологической чистоты свежеизготовленных образцов ЛКС и в процессе их хранения в течение 2-х лет при температуре  $4\pm 2^\circ\text{C}$  и  $20\pm 2^\circ\text{C}$ .

**Материалы и методы.** По методике ГФУ 2-го издания в образцах методом прямого посева определяли общее содержание бактерий и грибов и наличие бактерий *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacteriaceae*.

**Результаты.** В свежевыжатых средствах и при ее хранении в режиме температур  $4\pm 2^\circ\text{C}$  и  $20\pm 2^\circ\text{C}$  в течение 2 лет общее количество бактерий в 1 г крема не превышало 40 и общее количество грибов не превышала 20 монокультур; в 1 г различных гелей бактерий было не больше 50, грибов не более 20 и 10 соответственно; полностью

## НА ДОПОМОГУ ПРАКТИЧНОМУ ЛІКАРЮ

---

отсутствовали бактерии семейства Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus*.

**Выводы.** Полученные результаты анализа подтвердили, что по показателю микробиологической чистоты разработанные лечебно-косметические средства отвечают требованиям ГФУ для препаратов местного действия.

**Ключевые слова:** лечебно-косметические средства, алопеция, микробиологическая чистота

### **Studying microbiological purity of medical cosmetic remedies for the alopecia correction**

*M. I. Fedorovska, N. P. Polovko, R. V. Kutsyk*

**Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk,  
National University of Pharmacy, Kharkiv**

**Introduction.** The microbiological purity is the important requirement to the soft medical-cosmetic remedies (MCR) containing plant active substances throughout their period of storage and usage.

**Aim.** To study the microbiological purity of the fresh MCR samples and after their storage for 2 years at a temperature of  $4\pm 2^\circ\text{C}$  and  $20\pm 2^\circ\text{C}$ .

**Materials and methods.** According to the direct seeding method of Ukrainian State Pharmacopoeia (USP, 2nd edition) the total contents of bacteria and fungi and the bacteria *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* and Enterobacteriaceae were determined in the samples.

**Results.** In the fresh MCR samples and after their storage for 2 years at a temperature of  $4\pm 2^\circ\text{C}$  and  $20\pm 2^\circ\text{C}$  the total number of bacteria in 1 g of cosmetic creams did not exceed 40 and the total number of fungi did not exceed 20 monocultures; in 1 g of various gels there were identified not more than 50 bacteria, not more than 20 fungi and 10 respectively, the bacteria of Enterobacteriaceae family, *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* were not found in the samples.

**Conclusions.** The obtained results confirmed that the developed medical-cosmetic remedies met the USP requirements to the microbiological purity for the cutaneous application medicines.

**Key words:** medical-cosmetic remedies, alopecia, microbiological purity.

#### ***Відомості про авторів:***

***Федоровська Мар'яна Іванівна*** — кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри організації та економіки фармації і технології ліків Івано-Франківського національного медичного університету. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2.

***Половко Наталія Петрівна*** — доктор фармацевтичних наук, професор, завідувача кафедрою аптечної технології ліків ім. Д. Сала,

Національний фармацевтичний університет. Адреса: м. Харків, вул. Пушкінська, 53.

**Куцик Роман Володимирович** — доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри мікробіології, вірусології та імунології Івано-Франківського національного медичного університету. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2.

УДК 615.21

## **КОМБІНОВАНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ, ЩО МІСТЯТЬ У СВОЄМУ СКЛАДІ ПІДКОНТРОЛЬНИЙ АКТИВНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ІНГРЕДІЄНТ КОДЕЇН**

***В. В. Шаповалов, Л. О. Комар***

**Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків**

**Вступ.** В попередніх судово-фармацевтичних дослідженнях було доведено, що на фармацевтичному ринку у законному обігу знаходяться комбіновані лікарські засоби (КЛЗ), які при зловживанні здатні викликати адиктивні розлади, зокрема КЛЗ, до складу яких входить психоактивна речовина кодеїн.

**Мета.** Проведення маркетингового аналізу фармацевтичного ринку КЛЗ, що містять у своєму складі підконтрольний активний фармацевтичний інгредієнт кодеїн, а також вивчення їх доступності за фармакоекономічними та судово-фармацевтичними показниками.

**Матеріали та методи.** Дані наукової літератури; інтернет-ресурси; чинні нормативно-правові документи України; інструкції для медичного застосування КЛЗ із кодеїном; результати анкетних опитувань. В ході дослідження використовувалися нормативно-правовий, документальний, судово-фармацевтичний, маркетинговий, фармакоекономічний, анкетного опитування, математичний, графічний методи аналізу.

**Результати.** Вивчено та досліджено фармацевтичний ринок зареєстрованих комбінованих лікарських засобів, що містять у своєму складі підконтрольний активний фармацевтичний інгредієнт (ПАФІ) кодеїну фосфат. Проаналізовано основні вимоги відпуску даних лікарських засобів (ЛЗ) в Україні та деяких країнах світу. За допомогою встановленої клініко-фармакологічної групи (КФГ) комбінованих лікарських засобів (КЛЗ) з кодеїном визначено напрямки лікування препаратів даної групи відповідно до фармакотерапевтичних ефектів. На підставі вивчення клініко-фармакологічної, номенклатурно-правової, класифікаційно-правової груп досліджено судово-фармацевтичний показник «режим контролю» КЛЗ із ПАФІ кодеїн, заре-