ФАРМАЦЕВТИЧНІ НАУКИ

УДК 615.451.076.24

ДОСЛІДЖЕННЯ З ВИВЧЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ АНТИМІКРОБНИХ КОНСЕРВАНТІВ У РОЗРОБЦІ СКЛАДУ КОМБІНОВАНОГО СИРОПУ

© О. О. Шмалько, Л. І. Вишневська, О. П. Стрілець, В. К. Яковенко

Мета: *метою нашої роботи було обґрунтування та дослідження з вивчення ефективності антимікробних консервантів у розробці складу основи комбінованого сиропу на основі рослинної сировини, призначеного для лікування захворювань гепатобіліарної системи та жовчного міхура.*
Методи: *застосовувався біологічний фармакопейний метод дослідження (ефективність антимікробних консервантів).*
Результати: *за результатами проведених досліджень з вивчення ефективності низки антимікробних консервантів у зразках сиропів були отримані наступні дані. Зразки сиропу № 1 і № 2 (з ніпагін : ніпазолом (3:1) 0,1 і 0,2 %), зразки № 3 і № 4 (з калію сорбатом 0,1 % і 0,2 %), зразки № 5 і № 6 (з натрію бензоатом 0,1 % і 0,2 %) відповідали критеріям оцінки ефективності антимікробних консервантів, що рекомендовані ДФУ до лікарських препаратів для орального застосування.*
Встановлено, що усі експериментальні зразки розроблених сиропів з використанням у складі обраних консервантів є перспективними для подальших досліджень зі створення оральних лікарських форм. Однак, антимікробна ефективність калію сорбату дещо вища (lg зменшення кількості життєздатних клітин Candida albicans ATCC 885-653 дорівнює 3,55; Aspergillus brasiliensis ATCC 16404 – 2,3) і спектр антимікробної дії більш широкий, що сприятиме якості сиропу, який розробляється, також і у процесі його зберігання. Тому для подальших досліджень нами буде використовуватись консервант калію сорбат.
Висновки: *теоретично обґрунтовано і експериментально доведено доцільність використання у розробці основи комбінованого сиропу комплексної дії такого консерванту як калію сорбат*
Ключові слова: *комбінований сироп, допоміжні речовини, консерванти, антимікробна активність, калію сорбат, технологія*

Aim. *The aim of our research was to substantiate and to study the antimicrobial preservatives effectiveness in development of the combined syrup basis composition based on the natural extracts and applied for the hepatobiliary system and gallbladder disorders treatment.*
Methods. *Biological pharmacopoeial method (antimicrobial preservatives effectiveness) was used.*
Results. *According to the results of research of the antimicrobial preservatives series, following data were obtained. № 1 and № 2 syrup series (containing Nipagin : Nipasol (3:1) 0.1 % and 0.2 %), № 3 and № 4 series (containing Potassium sorbate 0.1 % and 0.2 %), № 5 and № 6 series (containing Sodium benzoate 0.1 % and 0.2 %) met the criteria of antimicrobial preservatives effectiveness evaluation recommended by the SPhU for oral drugs.*
It has been found, that all experimental samples of the developed syrups after adding the selected preservatives are promising for the further research in area of oral remedies creation. Nevertheless, the antimicrobial effectiveness of Potassium sorbate is slightly higher (lg of reducing the number for Candida albicans ATCC 885-653 viable cells is 3.55; for Aspergillus brasiliensis ATCC 16404 is 2,3), and antimicrobial activity spectrum is wider, which will promote the quality of the developed syrup, as well as during its storage period. Therefore, Potassium sorbate will be used as a preservative in the following research.
Results. *The advisability of using of Potassium sorbate as a preservative in development of the combined syrup basis with complex pharmacological activity was theoretically substantiated and experimentally proved*
Keywords: *combined syrup, excipients, preservatives, antimicrobial activity, Potassium sorbate, technology*

1. Вступ

Патологія печінки посідає провідне місце серед захворювань органів травлення. За даними ВООЗ, у світі більше 2 млрд людей мають патологію печінки, що у 100 разів перевищує розповсюдженість ВІЛ-інфекції і щорічно у країнах СНД реєструється від 500 тис до 1 млн хворих [1, 2].

В Україні за останні 10 років розповсюдженість захворювань печінки збільшилось на 20,1 % [1, 2].

Перспективними лікарськими формами (ЛФ) для лікування та профілактики захворювань гепатобіліарної системи (ЗГБС) є рідкі форми для перорального застосування. Особливий інтерес представляють кореговані лікарські препарати, зокрема сиропи. Зважаючи на те, що при лікуванні хронічних станів фармакотерапія може тривати до 1 місяця і довше, доцільним є застосування лікарських препаратів на основі лікарської рослинної сировини (настоїв, відварів, екстрактів тощо), які є сприятливим середовищем для розмноження мікроорганізмів, що спричиняють псування продукту. Запобігати передчасному псуванню та забезпечувати стабільність лікарських препаратів здатні консерванти, асортимент яких є достатньо широким.

Отже, визначення консерванту та його концентрації, є актуальним дослідженням у розробленні сиропу для лікування захворювань гепатобіліарної системи та жовчного міхура.

2. Постановка проблеми у загальному вигляді, актуальність теми та її зв'язок з важливими науковими чи практичними питаннями

З метою попередження виникнення неприємного смаку, запаху, утворення плісені та токсинів мікробного походження, доцільним було провести дослідження з вибору консерванту для сиропу, що розробляється. Основною проблемою є визначення оптимальної його концентрації – недостатня кількість не забезпечить необхідний термін зберігання, а надлишок може погіршувати якість продукту, а також бути недоцільним з економічної точки зору [3–5].

3. Аналіз останніх досліджень і публікацій

При розробці складу пероральної лікарської форми, а саме сиропу, одним із головних завдань є зведення до мінімуму властивих лікарській формі недоліків – нестійкості при зберіганні і використанні після відкриття упаковки. Допоміжні речовини сиропів є сприятливим середовищем для розмноження мікроорганізмів, що призводить до підвищення мікробної контамінації в процесі його використання. Тому при розробці сиропів, як і інших лікарських форм для перорального застосування, необхідно враховувати комплексний підхід до вибору допоміжних речовин, зокрема антимікробних консервантів [3, 4, 6, 7]. Як консерванти використовуються калію сорбат, ніпагін, ніпазол, бензойна кислота, натрію бензоат, етанол та комбінації консервантів. За допомогою біологічного методу ДФУ проводяться дослідження розроблених зразків сиропів із різними консервантами і концентраціями для обгрунтування вибору найбільш ефективного в кожному конкретному лікарському засобі [8, 9].

4. Виділення невирішених раніше частин загальної проблеми

Обґрунтований попередніми дослідженнями склад сиропу для лікування захворювань гепатобіліарної системи та жовчного міхура, де активними фармацевтичними інгредієнтами виступають біологічно активні речовини оригінальної композиції лікарської рослинної сировини, невирішеною залишилась проблема його стабілізації та тривалого терміну зберігання [6, 9].

5. Формулювання мети (завдань) статті

Метою роботи було вивчення ефективності антимікробних консервантів у розробці складу основи комбінованого сиропу комплексної дії на основі рослинної сировини, призначеного для лікування захворювань гепатобіліарної системи та жовчного міхура.

6. Виклад основного матеріалу дослідження (методів і об'єктів) з обґрунтуванням отриманих результатів

Для проведення досліджень ефективності антимікробної дії консервантів, нами були виготовлені 6 експериментальних зразків сиропів з ними у різних концентраціях (табл. 1).

Таблиця 1

Склад досліджуваних зразків сиропу з консервантами

№ зразку	Консервант	Концентрація консерванту, %
№ 1	Ніпагін-ніпазол (3:1)	0,1
№ 2	Ніпагін-ніпазол (3:1)	0,2
№ 3	Калію сорбат	0,1
№ 4	Калію сорбат	0,2
№ 5	Натрію бензоат	0,1
№ 6	Натрію бензоат	0,2

При дослідженнях використовували методику оцінки ефективності антимікробних консервантів, наведену в ДФУ 1.4 (п.5.1.3, стор. 169-171); ДФУ 2.0 (Т.1, п. 5.1.3. Принцип методу полягає у тому, що до зразків готової лікарської форми з різними консервантами, які знаходяться у первинній упаковці, вносять певну кількість тест-мікроорганізмів і зберігають дані зразки при певній температурі (від 20 до 25 ºС) у захищеному від світла місці. Безпосередньо після інокуляції і через визначені проміжки часу (засоби для

орального застосування – 14 і 28 діб) із інокульованих зразків відбирають проби (звичайно 1 мл/г) і визначають число життєздатних мікроорганізмів [8–10].

Усі дослідження виконували у асептичних умовах, з використанням ламінарного боксу (кабінет біологічної безпеки AC2-4E1 «Esco», Індонезія).

Як тест-мікроорганізми використовували Staphylococcus aureus ATCC 6538, Pseudomonas aeruginosa ATCC 9027, Candida albicans ATCC 885-653, Aspergillus brasiliensis ATCC 16404, а також Escherichia coli ATCC 25922 (для оральних лікарських засобів).

Перед проведенням досліджень проводили дослідження на відповідність ростових властивостей поживних середовищ (кількість колоній, що виросли при посіві відповідної кількості мікроорганізмів). Поживні середовища інокулювали малою кількістю тест-штамів мікроорганізмів (10–10^2 колонієутворювальних одиниць на мл середовища – КУО/мл). Вихідну культуру кожного із зазначених тест-мікроорганізмів пересівали на поверхню густого соєво-казеїнового живильного середовища у разі вирощування бактерій (Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli), у разі вирощування грибів (Candida albicans, Aspergillus brasiliensis) пересівали на густе живильне Сабуро-декстрозне середовище без додавання антибіотиків.

Результати досліджень ростових властивостей поживних середовищ наведені у табл. 2.

Таблиця 2

Ростові властивості поживних середовищ

Тест-штами мікроорганізмів	Поживні середовища	Умови культивування		Висновок
		Температура,ºС	Термін культивування	
Staphylococcus aureus ATCC 6538	соєвоказеїнове	30–35	18–24 год	Морфологія колоній і клітин типова
Pseudomonas aeruginosa ATCC 9027	– // –	30–35	18–24 год	– // –
Escherichia coli ATCC 25922	– // –	30–35	18–24 год	– // –
Candida albicans ATCC 885-653	Сабуродекстрозне	20–25	2–3 доби	– // –
Aspergillus brasiliensis ATCC 16404	Сабуродекст-розне	20–25	5–7 діб	– // –

Дані, наведені в табл. 2 демонструють, що всі культури мікроорганізмів відповідали таксономічному позначенню штаму, а морфологія колоній при культивуванні на поживних середовищах і морфологія клітин при мікроскопії є типовою.

Для приготування культур тест-мікроорганізмів робили висіви бактерій на поверхню щільного поживного соєво-казеїнового середовища, у випадку висіву грибів використовували Сабуро-дектрозне поживне середовище без додавання антибіотиків. Культури бактерій Staphylococcus aureus і Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli інкубували у термостаті ТСО-80 при температурі 30–35 ºС протягом 18–24 год, культуру Candida albicans інкубували при температурі 20–25 ºС протягом 2–3 діб, культуру Aspergillus brasiliensis при температурі 20–25 ºС – 7 діб.

Для приготування суспензій бактеріальних культур і культури гриба Candida albicans мікробну масу змивали з поверхні поживного середовища стерильним суспендованим розчином, що вміщує 9 г/л натрію хлориду Р, переносили у стерильну пробірку і доводили вміст мікроорганізмів до 10^8 клітин у мл. При приготуванні суспензії культури Aspergillus brasiliensis використовували стерильний суспендований розчин, який містить 9 г/л натрію хлориду Р і 0,5 г/л полісорбату-80 Р і доводили вміст спор до 10^8 у мл. З кожної суспензії відразу після її приготування відбирали пробу і визначали кількість колонієутворювальних одиниць (КУО) у 1 мл кожної суспензії шляхом прямого висіву на чашки Петрі на щільні поживні середовища, які використовували для початкового вирощування тест-культур.

До кожного зразка сиропу, що досліджувався, вносили суспензію з вмістом тест-мікроорганізмів з навантаженням 10^8 КУО в 1 мл. У самому зразку мікробне навантаження мало становити від 10^5 КУО/мл до 10^6 КУО/мл.

Критерієм оцінки ефективності антимікробних консервантів було визначення логарифму (lg) зменшення кількості життєздатних клітин мікроорганізмів за відповідний період зберігання після контамінації зразків. У відповідності до вимог ДФУ, в препаратах для орального використання логарифм зменшення числа життєздатних клітин бактерій через 14 діб повинен складати не менш 3-х, через 28 діб – не повинно збільшуватись. Логарифми зменшення числа життєздатних клітин грибів за 14 діб повинно складати не менше 1-го, через 28 діб – не повинно збільшуватись [8, 9].

Після інокуляції мікроорганізмами зразків сиропів (навантаження 10^5 КУО/мл – 10^6 КУО/мл) та ретельного перемішування, з кожного зразка відбирали проби: відразу після обсемінення та через певні інтервали часу (14 і 28 діб) і методом прямого посіву висівали на агаризовані поживні середовища на чашки Петрі для визначення кількості життєздатних мікроорганізмів і розрахунку логарифму зменшення кількості життєздатних мікроорганізмів.

Результати проведених досліджень наведені у табл. 3–5.

Таблиця 3

Результати антимікробної ефективності консерванту ніпагін-ніпазол (3: 1) у досліджуваних зразках сиропу

Зразок/ консервант	Тест-культури	Мікробне навантаження після інокуляції, lg КУО/мл	Lg зменшення вихідного мікробного навантаження (вимоги ДФУ/зразок)	
			14 діб	28 діб
№ 1 (0,1 %)	Staphylococcus aureus ATCC 6538	5,9	3,0/4,45	НЗ/НВ
№ 2 (0,2 %)		5,7	3,0/НВ	НЗ/НВ
№ 1 (0,1 %)	Pseudomonas aeruginosa ATCC 9027	5,8	3,0/3,97	НЗ/НВ
№ 2 (0,2 %)		5,9	3,0/НВ	НЗ/НВ
№ 1 (0,1 %)	Escherichia coli ATCC 25922	5,8	3,0/НВ	НЗ/НВ
№ 2 (0,2 %)		5,7	3,0/НВ	НЗ/НВ
№ 1 (0,1 %)	Candida albicans ATCC 885-653	5,9	1,0/3,55	НЗ/НВ
№ 2 (0,2 %)		5,7	1,0/НВ	НЗ/НВ
№ 1 (0,1 %)	Aspergillus brasiliensis ATCC 16404	5,7	1,0/1,83	НЗ/НВ
№ 2 (0,2 %)		5,6	1 ,0 /НВ	НЗ/НВ

Примітка: НВ – мікроорганізми не виявляються; НЗ – не спостерігається збільшення числа мікроорганізмів

Результати, наведені у табл. 3 показують, що після 14-х діб зберігання інокульованих зразків з консервантом (ніпагін:ніпазол (3:1)) у концентраціях 0,1 % і 0,2 % логарифм зменшення числа життєздатних мікроорганізмів бактерій був більше 3,0 по відношенню до всіх культур мікроорганізмів Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli. На 28-у добу зберігання зразків дані мікроорганізми не виявлялися. Для клітин грибів Candida albicans і Aspergillus brasiliensis на 14-у добу логарифм зменшення числа життєздатних клітин був більше 1,0, а на 28 добу клітини грибів не виявлялися.

Таким чином, за результатами досліджень зразків сиропів з консервантом ніпагін:ніпазол (3:1) у концентраціях 0,1 % і 0,2 % видно, що вони відповідають вимогам ДФУ за показником «антимікробна ефективність консервантів» до лікарських препаратів для орального застосування.

Таблиця 4

Результати антимікробної ефективності консерванту калію сорбату у досліджуваних зразках сиропу

Зразок/ консервант	Тест-культури	Мікробне навантаження після інокуляції, lg КУО/мл	Lg зменшення вихідного мікробного навантаження (вимоги ДФУ/зразок)	
			14 діб	28 діб
№ 1 (0,1 %)	Staphylococcus aureus ATCC 6538	5,6	3,0/3,54	НЗ/НВ
№ 2 (0,2 %)		5,8	3,0/НВ	НЗ/НВ
№ 1 (0,1 %)	Pseudomonas aeruginosa ATCC 9027	5,9	3,0/3,92	НЗ/НВ
№ 2 (0,2 %)		5,7	3,0/НВ	НЗ/НВ
№ 1 (0,1 %)	Escherichia coli ATCC 25922	5,6	3,0/НВ	НЗ/НВ
№ 2 (0,2 %)		5,7	3,0/НВ	НЗ/НВ
№ 1 (0,1 %)	Candida albicans ATCC 885-653	5,9	1,0/3,70	НЗ/НВ
№ 2 (0,2 %)		5,8	1,0/НВ	НЗ/НВ
№ 1 (0,1 %)	Aspergillus brasiliensis ATCC 16404	5,7	1,0/2,30	НЗ/НВ
№ 2 (0,2 %)		5,9	1 ,0 /НВ	НЗ/НВ

Примітка: НВ – мікроорганізми не виявляються; НЗ – не спостерігається збільшення числа мікроорганізмів

Отримані результати, наведені у табл. 4 свідчать, що після 14-и діб зберігання інокульованих зразків сиропів з консервантом калію сорбатом у концентрації 0,1 % і 0,2 %, логарифм зменшення числа життєздатних клітин мікроорганізмів був більше 3,0 і склав для Staphylococcus aureus 3,54 (0,1 %), для Pseudomonas aeruginosa – 3,92, для Escherichia coli клітини бактерій не були виявлені. У зразках сиропів з концентрацією консерванту 0,2 % життєздатних клітин бактерій не було виявлено. На 28-у добу мікроорганізми не виявлялись із інокульованих зразків.

Після 14-и діб зберігання інокульованих зразків сиропів з консервантом калію сорбат 0,1 % логарифми зменшення числа життєздатних клітин грибів Candida albicans і Aspergillus brasiliensis склали 3,70 і 2,30 відповідно, а з концентрацією консерванта 0,2 % життєздатні клітини грибів не було виявлено. Клітини грибів Candida albicans і Aspergillus brasiliensis у досліджуваних зразках сиропів не виявлялись на 28-у добу зберігання.

Отже, дослідження зразків сиропу з консервантом калію сорбатом у концентрації 0,1 % і 0,2 % показало, що вони повністю відповідають вимогам ДФУ до ефективності антимікробних консервантів для лікарських засобів для орального застосування.

Таблиця 5

Результати антимікробної ефективності консерванту натрію бензоату у досліджуваних зразках сиропу

Зразок/ консервант	Тест-культури	Мікробне навантаження після інокуляції, lg КУО/мл	Lg зменшення вихідного мікробного навантаження (вимоги ДФУ/зразок)	
			14 діб	28 діб
№ 1 (0,1 %)	Staphylococcus aureus ATCC 6538	5,8	3,0/3,36	НЗ/НВ
№ 2 (0,2 %)		5,7	3,0/НВ	НЗ/НВ
№ 1 (0,1 %)	Pseudomonas aeruginosa ATCC 9027	5,6	3,0/3,84	НЗ/НВ
№ 2 (0,2 %)		5,8	3,0/НВ	НЗ/НВ
№ 1 (0,1 %)	Escherichia coli ATCC 25922	5,7	3,0/НВ	НЗ/НВ
№ 2 (0,2 %)		5,9	3,0/НВ	НЗ/НВ
№ 1 (0,1 %)	Candida albicans ATCC 885-653	5,8	1,0/3,44	НЗ/НВ
№ 2 (0,2 %)		5,7	1,0/НВ	НЗ/НВ
№ 1 (0,1 %)	Aspergillus brasiliensis ATCC 16404	5,9	1,0/1,76	НЗ/НВ
№ 2 (0,2 %)		5,7	1 ,0 /1,85	НЗ/НВ

Примітка: НВ – мікроорганізми не виявляються; НЗ – не спостерігається збільшення числа мікроорганізмів

Отримані результати, наведені у табл. 5 свідчать, що після 14-ти діб зберігання інокульованих зразків сиропів з консервантом натрію бензоатом у концентрації 0,1 % логарифм зменшення числа життєздатних клітин мікроорганізмів становив більше 3,0 і склав для Staphylococcus aureus 3,36, для Pseudomonas aeruginosa – 3,84, для Escherichia coli клітини бактерій не були виявлені. У зразках сиропів з концентрацією консерванту натрію бензоату 0,2 % життєздатних клітин бактерій не було виявлено. На 28-у добу мікроорганізми не виявлялись із інокульованих зразків.

По відношенню до тест-культур грибів, після 14-ти діб зберігання логарифм зменшення числа життєздатних клітин склав для Candida albicans 3,44 (0,1 %), для Aspergillus brasiliensis – 1,76 (0,1 %) і 1,85 (0,2 %). Клітини грибів не виявлялися із зразків після 28-ї доби зберігання.

Отже, зразки сиропу з консервантом натрію бензоатом у концентрації 0,1 % і 0,2 % відповідають вимогам ДФУ за показником «ефективність антимікробного консерванту».

7. Висновки

На підставі проведених досліджень з вивчення ефективності антимікробних консервантів у зразках сиропів були отримані наступні дані: зразки № 1 і № 2 (ніпагін:ніпазол (3:1) у концентрації 0,1 і 0,2 %), зразки № 3 і № 4 (калію сорбат у концентрації 0,1 % і 0,2 %), зразки № 5 і № 6 (натрію бензоат у концентрації 0,1 % і 0,2 %) відповідають критеріям оцінки ефективності антимікробних консервантів, рекомендованим ДФУ щодо для лікарських препаратів для орального застосування.

Встановлено, що усі зразки розроблених сиропів з використанням у складі консервантів є перспективними для подальших робіт зі створення оральних лікарських форм. Однак, антимікробна ефективність калію сорбіту дещо вища (lg зменшення кількості життєздатних клітин грибів дорівнює по відношенню до Candida albicans ATCC 885-653 – 3,7; по відношенню до Aspergillus brasiliensis ATCC 16404 – 2,3; по відношенню до мікроорганізмів Staphylococcus aureus ATCC 6538 і Pseudomonas aeruginosa ATCC 9027 антимікробна ефективність вище, ніж у натрію бензоату) і спектр антимікробної дії більш широкий, що сприятиме якості сиропу, який розробляється, також і у процесі його зберігання.

Література

1. Дроговоз, С. М. Современные подходы к терапии заболеваний гепатобилиарной системы [Текст] / С. М. Дроговоз, Е. Г. Щекина, А. Ушакова // Провизор. – 2008. – № 8.

2. Юскеева, В. С. Частота встречаемости поражения гепатобилиарной системы при мочекаменной болезни [Текст] / В. С. Юскеева // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2013. – Т. 3, № 3. – С. 805.

3. Гудзенко, О. П. Дослідження активності антимікробних консервантів в дитячому сиропі на основі соку смородини чорної та етамзилату [Текст] / О. П. Гудзенко, О. Д. Немятих, К. В. Кулдиркаєва // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2013. – Т. 8, № 1. – С. 244–247.

4. Brooks, A. Bacteriological stability of high sugar rediatric syrups probability of survival of contaminating bacteria [Text] / A. Brooks, N. Asamudo, I. Takon // Journal of Pharmaceutical and Biomedical Sciences. – 2012. – Vol. 22, Issue 13. – P. 1–4.

5. Tukur, M. Microbial analysis of brands of multivitamin syrups marketed in Maiduguri, Northeast Nigeria [Text] / M. Tukur, J. Muazu, G. Mohammed // Advances in Applied Science Research. – 2012. – Vol. 3, Issue 5. – P. 3124–3128.

6. Mirsonbol, S. Z. Antimicrobial efficacy of the methylparaben and benzoate sodium against selected standard microorganisms, clinical and environmental isolates in vitro [Text] / S. Z. Mirsonbol, K. Issazadeh, M. Pahlaviani, N. Momeni // Indian Jornal of Fundamental and Applied Life Sciences. – 2014. – Vol. 4, Issue S4. – P. 363–367.

7. Stanojevic, D. C. Antimicrobial effects of Sodium benzoate, Soium nitrate and Potassium sorbate and Their synergistic action in vitro [Text] / D. C. Stanojevic // Bulgarian Journal of Agricultural Science. – 2009. – Vol. 15, Issue 4. – P. 307–311.

8. Державна Фармакопея України. Доповнення 4 [Текст] / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Харків: РІРЕГ, 2011. – 536 с.

9. Державна Фармакопея України. Т. 1 [Текст] / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – 1128 с.

10. Dafale, N. A. Evaluation of preservative effectiveness in antacid, cough syrup and ophthalmic solution by microbial challenge test [Text] / N. A. Dafale, U. P. Semwal,

P. K. Agarwal, P. Sharma // International Journal of Pharmacognosy. – 2014. – Vol. 1, Issue 3. – P. 193–199.

References

1. Drogovoz, S. M., Shhekina, E. G., Ushakova, A. (2008). Sovremennye podhody k terapii zabolevanij gepatobiliarnoj sistemy. Provizor, 8.

2. Juskeeva, V. S. (2013). Chastota vstrechaemosti porazhenija gepatobiliarnoj sistemy pri mochekamennoj bolezni. Bjulleten' medicinskih internet-konferencij, 3 (3), 805.

3. Gudzenko, O. P., Nemjatyh, O. D., Kuldyrkajeva, K. V. (2013). Doslidzhennja aktyvnosti antymikrobnyh konservantiv v dytjachomu syropi na osnovi soku smorodyny chornoi' ta etamzylatu. Ukrai'ns'kyj zhurnal klinichnoi' ta laboratornoi' medycyny, 8 (1), 244–247.

4. Brooks, A., Asamudo, N., Takon, I. (2012). Bacteriological stability of high sugar rediatric syrups probability of survival of contaminating bacteria. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Sciences, 22 (13), 1–4.

5. Tukur, M., Muazu, J., Mohammed, G. (2012). Microbial analysis of brands of multivitamin syrups marketed in Maiduguri, Northeast Nigeria. Advances in Applied Science Research, 3 (5), 3124–3128.

6. Mirsonbol, S. Z., Issazadeh, K., Pahlaviani, M., Momeni, N. (2014). Antimicrobial efficacy of the methylparaben and benzoate sodium against selected standard microorganisms, clinical and environmental isolates in vitro. Indian Jornal of Fundamental and Applied Life Sciences, 4 (S4), 363–367.

7. Stanojevic, D. C. (2009). Antimicrobial effects of Sodium benzoate, Soium nitrate and Potassium sorbate and Their synergistic action in vitro. Bulgarian Journal of Agricultural Science, 15 (4), 307–311.

8. Derzhavna Farmakopeja Ukrai'ny. Annex 4 (2011). Kharkiv: RIREG, 536.

9. Derzhavna Farmakopeja Ukrai'ny. Vol. 1 (2015). Kharkiv: Derzhavne pidpryjemstvo «Ukrai'ns'kyj naukovyj farmakopejnyj centr jakosti likars'kyh zasobiv», 1128.

10. Dafale, N. A., Semwal, U. P., Agarwal, P. K., Sharma, P. (2014). Evaluation of preservative effectiveness in antacid, cough syrup and ophthalmic solution by microbial challenge test. International Journal of Pharmacognosy, 1 (3), 193–199.

Дата надходження рукопису 02.06.2016

Шмалько Олександр Олександрович, кафедра аптечної технології ліків, Національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, Україна, 61002
E-mail: shmalko.a@gmail.com

Вишневська Лілія Іванівна, доктор фармацевтичних наук, професор, кафедра аптечної технології ліків, Національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, Україна, 61002
E-mail: liliiavyshnevska@gmail.com

Стрілець Оксана Петрівна, доктор фармацевтичних наук, професор, кафедра біотехнології, Національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, Україна, 61002
E-mail: biotechnology.nuph@gmail.com

Яковенко Володимир Костянтинович, доктор фармацевтичних наук, доцент, кафедра промислової фармації і економіки, Національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, Україна, 61002
E-mail: v.iakovenko@gmail.com