

Изучение специфической активности инновационной лекарственной формы химиотерапевтического средства

**С.Р. Нарышкин¹, И.И. Краснюк-мл.¹, И.И. Краснюк¹, Т.В. Фатеева², П.Г. Мизина²,
А.В. Беляцкая¹, О.И. Степанова¹, Е.А. Смолярчук¹, О.Н. Плахотная¹, Д.О. Боков¹,
В.В. Грих¹, М.С. Болдина (Оленева)¹, О.В. Растопчина¹, И.С. Бобров¹**

¹ФГАОУ ВО Первый Московский, государственный медицинский университет

им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет),

Российская Федерация, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

²ФГБНУ Всероссийский научно-исследовательский

институт лекарственных и ароматических растений,

Российская Федерация, 117216, Москва, ул. Грина, 7/1

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Нарышкин Савва Русланович – аспирант кафедры аналитической, физической и коллоидной химии Института фармации им. А.П. Нелюбина, ФГАОУ ВО Первый Московский, государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Тел.: +7 (916) 773-34-01. E-mail: savva.naryshkin@gmail.com. ORCID: 0000-0003-1775-4805

Краснюк Иван Иванович-мл. – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой аналитической, физической и коллоидной химии Института фармации им. А.П. Нелюбина, ФГАОУ ВО Первый Московский, государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Тел.: +7 (916) 342-97-25. E-mail: krasnyuk.79@mail.ru. ORCID: 0000-0001-8557-8829

Краснюк Иван Иванович – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой фармацевтической технологии Института фармации им. А.П. Нелюбина, ФГАОУ ВО Первый Московский, государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Тел.: +7 (916) 697-49-34. E-mail: krasnyuki@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7242-2988

Фатеева Татьяна Владимировна – заведующий лабораторией микробиологических исследований, ведущий научный сотрудник ФГБНУ Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений. Тел.: +7 (903) 503-32-01. E-mail: fateeva2151@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8231-0621

Мизина Прасковья Георгиевна – доктор фармацевтических наук, профессор, заместитель директора по научной работе, ФГБНУ Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений. Тел.: +7 (903) 503-32-01. E-mail: pg-mizina@vilarnii.ru. ORCID: 0000-0001-6510-9603

Беляцкая Анастасия Владимировна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической технологии Института фармации им. А.П. Нелюбина, ФГАОУ ВО Первый Московский, государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Тел.: +7 (926) 583-64-65. E-mail: av.beliatskaya@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8214-4483

Степанова Ольга Ивановна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармакологии Института фармации им. А.П. Нелюбина, ФГАОУ ВО Первый Московский, государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Тел.: +7 (916) 595-91-27. E-mail: o.i.nikulina@mail.ru. ORCID: 0000-0000-0002-9885-3727

Смолярчук Елена Анатольевна – кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой фармакологии Института фармации им. А.П. Нелюбина, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2. Тел.: +7 (916) 453-32-74. E-mail: smolyarchuk@mail.ru. ORCID: 0000-0002-2615-7167

Плахотная Ольга Николаевна – кандидат химических наук, доцент кафедры аналитической, физической и коллоидной химии Института фармации им. А.П. Нелюбина, ФГАОУ ВО Первый Московский, государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Тел.: +7 (916) 645-06-65. E-mail: plahotnaya.o@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7266-2933

Боков Дмитрий Олегович – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры аналитической, физической и коллоидной химии Института фармации им. А.П. Нелюбина, ФГАОУ ВО Первый Московский, государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Тел.: +7 (925) 358-84-27. E-mail: fmmsu@mail.ru. ORCID: 0000-0003-2968-2466

Грих Виктория Владимировна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры аналитической, физической и коллоидной химии Института фармации им. А.П. Нелюбина, ФГАОУ ВО Первый Московский, государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Тел.: +7 (977) 381-46-59. E-mail: viktoriya.grikh@mail.ru. *ORCID: 0000-0003-1614-1070*

Болдина (Оленева) Мария Сергеевна – аспирант кафедры аналитической, физической и коллоидной химии Института фармации им. А.П. Нелюбина, ФГАОУ ВО Первый Московский, государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Тел.: +7 (916) 161-19-33. E-mail: mar-usy@yandex.ru. *ORCID: 0000-0002-1620-699X*

Растопчина Ольга Вячеславовна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической технологии Института фармации им. А.П. Нелюбина, ФГАОУ ВО Первый Московский, государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Тел.: +7 (916) 310-49-06. E-mail: rastop0309@yandex.ru. *ORCID: 0000-0002-5443-6980*

Бобров Иван Сергеевич – студент Института фармации им. А.П. Нелюбина, ФГАОУ ВО Первый Московский, государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Тел.: +7 (985) 070-58-38. E-mail: bobrov2602@yandex.ru. *ORCID: 0000-0001-8263-5541*

РЕЗЮМЕ

Введение. На базе кафедр Сеченовского Университета разработан инновационный лекарственный препарат противомикробного и противопротозойного средства – метронидазола в форме шипучих таблеток. Совместно с ФГБНУ ВИЛАР была изучена на противомикробная активность разработанных быстрорастворимых таблеток. Метронидазол уже более 60 лет успешно применяется для лечения заболеваний ЖКТ, мочеполовой системы; активно используется в стоматологической и дерматологической практике. Вместе с тем в настоящее время на фармацевтическом рынке РФ отсутствуют быстрорастворимые лекарственные формы метронидазола, позволяющие пациентам использовать препарат как для внутреннего, так и для местного применения.

Цель работы – определение антимикробной активности экспериментально разработанной новой для метронидазола лекарственной формы – шипучие таблетки с готовыми лекарственными формами метронидазола: раствором для инфузий и таблетками.

Материал и методы. Метронидазол (субстанция), разработанные шипучие таблетки метронидазола (составы №2 и №3), их плацебо, бензоат натрия (вспомогательное вещество – скользящие), промышленно изготовленные таблетки и раствор для инфузий. Определение бактериостатической и фунгистатической активности изучали методом разведений. Использовали патогенные грамположительные и грамотрицательные бактерии, дрожжеподобные и мицелиальные грибы. При определении бактериостатической активности исследуемых образцов использовали мясопептонный бульон. При определении фунгистатической активности – жидкую среду Сабуро.

Результаты. Полученные данные свидетельствуют о том, что все образцы, содержащие в своем составе метронидазол, по антимикробной (бактериостатической и фунгистатической) активности практически совпадают между собой и с активностью субстанции метронидазола, входящей в их состав, что косвенно подтверждает полное высвобождение субстанции из экспериментальных лекарственных форм и отсутствие образования с плацебо нерастворимых комплексов, которые могли бы препятствовать высвобождению метронидазола.

Заключение. Проведенными исследованиями установлено наличие антимикробной активности у разработанных шипучих таблеток метронидазола.

Ключевые слова. Метронидазол, шипучие таблетки, антимикробная активность, бактериостатическая активность, фунгистатическая активность.

Для цитирования: Нарышкин С.Р., Краснюк-мл. И.И., Краснюк И.И., Фатеева Т.В., Мизина П.Г., Беляцкая А.В., Степанова О.И., Смолярчук Е.А., Плахотная О.Н., Боков Д.О., Грих В.В., Оленева М.С., Растопчина О.В., Садковский И.А., Бобров И.С. Изучение специфической активности инновационной лекарственной формы химиотерапевтического средства. Фармация, 2022; 71 (4): 19–25. <https://doi.org/10/29296/25419218-2022-04-03>

STUDY OF THE SPECIFIC ACTIVITY OF AN INNOVATIVE DOSAGE FORM OF A CHEMOTHERAPEUTIC AGENT

S.R. Naryshkin¹, I.I. Krasnyuk-jr.¹, I.I. Krasnyuk¹, T.V. Fateeva², P.G. Mizina², A.V. Belyatskaya¹, O.I. Stepanova¹, E.A. Smolyarchuk¹, O.N. Plakhotnaia¹, D.O. Bokov¹, V.V. Grikh¹, M.S. Boldina (Oleneva)¹, O.V. Rastopchina¹, I.S. Bobrov¹

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), st. Trubetskaya, 8–2, Moscow, 119991, Russian Federation;

²All-Russian research Institute of Medicinal and Aromatic plants, st. Grina, 7/1, Moscow, 117216, Russian Federation

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Naryshkin Savva Ruslanovich – postgraduate student, department of analytical, physical and colloid chemistry, Institute of Pharmacy named after A.P. Nelyubin, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Тел.: +7 (916) 773-34-01. E-mail: savva.naryshkin@gmail.com. *ORCID: 0000-0003-1775-4805*

Krasnyuk Ivan Ivanovich (jr) – professor, doctor of pharmaceutical science, PhD, head of department of analytical, physical and colloid chemistry, Institute of Pharmacy named after A.P. Nelyubin, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Тел.: +7 (916) 342-97-25. E-mail: krasnyuk.79@mail.ru. *ORCID: 0000-0001-8557-8829*

Krasnyuk Ivan Ivanovich (jr.) – professor, doctor of pharmaceutical science, head of department of pharmaceutical technology, Institute of Pharmacy named after A.P. Nelyubin, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Тел.: +7 (916) 697-49-34. E-mail: krasnyuki@mail.ru. *ORCID: 0000-0002-7242-2988*

Fateeva Tatiana Vladimirovna – head of the microbiological research laboratory, leading researcher, Federal state budgetary scientific institution «All-Russian research Institute of Medicinal and Aromatic plants». Тел.: +7 (903) 503-32-01. E-mail: fateeva2151@mail.ru. *ORCID: 0000-0002-8231-0621*

Mizina Prascovia Georgievna – deputy director for scientific work, professor, doctor of pharmaceutical science, Federal state budgetary scientific institution «All-Russian research Institute of Medicinal and Aromatic plants». Tel.: +7 (903) 503-32-01. E-mail: pg-mizina@vilarnii.ru. *ORCID: 0000-0001-6510-9603*

Beliatskaya Anastasiya Vladimirovna – candidate of pharmaceutical sciences, docent of department of pharmaceutical technology, Institute of Pharmacy named after A.P. Nelyubin, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Tel.: +7 (926) 583-64-65. E-mail: av.beliatskaya@mail.ru. *ORCID: 0000-0002-8214-4483*

Stepanova Ol'ga Ivanovna – candidate of pharmaceutical science, docent of department of pharmacology, Institute of Pharmacy named after A.P. Nelyubin, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Tel.: +7 (916) 595-91-27. E-mail: o.i.nikulina@mail.ru. *ORCID: 0000-0000-0002-9885-3727*

Smolyarchuk Elena Anatol'evna – candidate of medical science, docent, head of department of pharmacology, Institute of Pharmacy named after A.P. Nelyubin, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Tel.: +7 (916) 453-32-74. E-mail: smolyarchuk@mail.ru. *ORCID: 0000-0002-2615-7167*

Plakhotnaia Ol'ga Nikolaevna – candidate of chemical science, docent of department of analytical, physical and colloid chemistry, Institute of Pharmacy named after A.P. Nelyubin, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Tel.: +7 (916) 645-06-65. E-mail: plakhotnaya.o@mail.ru. *ORCID: 0000-0001-7266-2933*

Bokov Dmitriy Olegovich – candidate of pharmaceutical science, docent of department of analytical, physical and colloid chemistry, Institute of Pharmacy named after A.P. Nelyubin, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Tel.: +7 (925) 358-84-27. E-mail: fmmu@mail.ru. *ORCID: 0000-0003-2968-2466*

Grikh Viktoriya Vladimirovna – candidate of pharmaceutical science, docent of department of analytical, physical and colloid chemistry, Institute of Pharmacy named after A.P. Nelyubin, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Tel.: +7 (977) 381-46-59. E-mail: viktoriya.grikh@mail.ru. *ORCID: 0000-0003-1614-1070*

Boldina (Oleneva) Maria Sergeevna – postgraduate student, department of analytical, physical and colloid chemistry, Institute of Pharmacy named after A.P. Nelyubin, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Tel.: +7 (916) 161-19-33. E-mail: mar-usy@yandex.ru. *ORCID: 0000-0002-1620-699X*

Rastopchina Olga Vyacheslavovna – candidate of pharmaceutical sciences, docent of department of pharmaceutical technology, Institute of Pharmacy named after A.P. Nelyubin, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Tel.: +7 (916) 310-49-06. E-mail: rastop0309@yandex.ru. *ORCID: 0000-0002-5443-6980*

Bobrov Ivan Sergeevich – student of Institute of Pharmacy named after A.P. Nelyubin, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Tel.: +7 (985) 070-58-38. E-mail: bobrov2602@yandex.ru. *ORCID: 0000-0001-8263-5541*

SUMMARY

Introduction. On the basis of Sechenov University departments, an innovative antimicrobial and antiprotozoal drug – metronidazole in the form of effervescent tablets has been developed. Together with the «All-Russian research Institute of Medicinal and Aromatic plants», the antimicrobial activity of the developed instant tablets was studied. Metronidazole has been successfully used for more than 60 years to treat diseases of the gastrointestinal tract, genitourinary system; it is actively used in dental and dermatological practice. At the same time, there are currently no instant dosage forms of metronidazole on the pharmaceutical market of the Russian Federation that allow patients to use the drug for both internal and topical use.

Objective: to determine the antimicrobial activity of an experimentally developed new dosage form of metronidazole – effervescent tablets in comparison with ready-made dosage forms of metronidazole: infusion solution and tablets.

Material and methods. Metronidazole (substance), developed effervescent metronidazole tablets (composition No. 2 and No. 3), their placebo, sodium benzoate (auxiliary substance – sliding), industrially manufactured tablets and infusion solution. Determination of bacteriostatic and fungistatic activity was studied by dilution method. Pathogenic gram-positive and gram-negative bacteria, yeast-like and mycelial fungi were used. When determining the bacteriostatic activity of the studied samples, meat-peptone broth was used. When determining the fungistatic activity – a liquid Saburo medium.

Results. The data obtained indicate that all samples containing metronidazole in their composition practically coincide in antimicrobial (bacteriostatic and fungistatic) activity with each other and with the activity of the metronidazole substance included in their composition, which indirectly confirms the complete release of the substance from experimental dosage forms and the absence of formation of insoluble complexes with placebo that could inhibit the release of metronidazole.

Conclusion. The conducted studies have established the presence of antimicrobial activity in the developed effervescent metronidazole tablets.

Key words: metronidazole, effervescent tablets, antimicrobial activity, bacteriostatic activity, fungistatic activity.

For reference: Naryshkin S.R., Krasnyuk I.I. (jr.), Krasnyuk I.I., Fateeva T.V., Mizina P.G., Belyatskaya A.V., Stepanova O.I., Smolyarchuk E.A., Plakhotnaia O.N., Bokov D.O., Grikh V.V., Oleneva M.S., Rastopchina O.V., Bobrov I.S. Study of the specific activity of an innovative dosage form of a chemotherapeutic agent. *Farmatsiya*, 2022; 71 (4): 19–25. <https://doi.org/10.29296/25419218-2022-04-03>

Введение

Метронидазол успешно применяется в медицинской практике уже более полувека в качестве противомикробного и противопрозоидного средства. Изначально данное лекарственное средство (ЛС) синтезировано как

аналог природного вещества – азомицина, вырабатываемого стрептомицетами (*Streptomyces* spp.). В дальнейшем ЛС показало свою активность против грамотрицательных анаэробов *Bacteroides* spp. (*B. fragilis*, *B. ovatus*, *B. distasonis*, *B. thetaiotaomicron*, *B. vulgatus*), *Fusobacterium* spp. и некоторых грамп-

ложительных анаэробов (чувствительные штаммы *Eubacterium* spp., *Clostridium* spp., *Peptococcus niger*, *Peptostreptococcus* spp.). Минимальная подавляющая концентрация для этих штаммов составляет 0,125–6,250 мкг/мл [1–8]. По химическому строению метронидазол (2-(2-Метил-5-нитро-1H-имидазол-1-ил)этанол) является производным имидазола, содержащим нитрогруппу. Такая нитрогруппа может быть легко восстановлена микроорганизмами, вследствие чего происходит повреждение их ДНК продуктами реакции. Это отличает фармакологическое действие нитроимидазолов от других структурно похожих ЛС, таких как антиконгестанты (нафазолин, ксилометазолин и оксиметазолин) или противогрибковых средств (кетоназол и клотримазол). Метронидазол мало растворим в воде (менее 10 мг/мл) что ограничивает его применение в определенных лекарственных формах (ЛФ), которые бы были функциональны и удобны для пациента [1, 9–13]. На предыдущих этапах исследования нами были разработаны и получены образцы шипучих ЛФ метронидазола для которых предстоит изучить бактериостатическую и фунгистатическую активность. Целью данной работы является сравнение антимикробной активности экспериментально разработанной ЛФ метронидазола (шипучие таблетки) с готовыми ЛФ метронидазола: раствором для инфузий и промышленно изготовленными таблетками.

Материал и методы

Были проанализированы следующие образцы:

- субстанция метронидазола («Хубэй Хунюань Фармасьютикал Текнолоджи Ко., Лтд.», Китай);
- разработанные шипучие таблетки метронидазола (состав №2) – форма применения – раствор с концентрацией ДВ 1,25 мг/мл;
- разработанные шипучие таблетки метронидазола (состав №3) – форма применения – раствор с концентрацией ДВ 1,25 мг/мл;
- плацебо шипучих таблеток метронидазола (состав №2);
- плацебо шипучих таблеток метронидазола (состав №3);
- промышленно изготовленные таблетки (измельченные) (ОАО «Фармстандарт-Лексредства», Россия);
- раствор для инфузий 5 мг/мл («Метрогил», Юник Фармасьютикал Лабораториз, Индия);
- бензоат натрия (вспомогательное вещество).

В качестве тест-микроорганизмов использовали патогенные грамположительные бактерии

Staphylococcus aureus 209-P (ATCC 6538), грамотрицательные бактерии *Escherichia coli* ATCC 25922, *Proteus vulgaris* ATCC 6896 и *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, дрожжеподобные грибы *Candida albicans* ATCC 10231 и мицелиальные грибы *Microsporium canis* 352. При определении бактериостатической активности исследуемых образцов использовали мясо-пептонный бульон (МПБ). При определении фунгистатической активности – жидкую среду Сабуро.

Определение бактериостатической активности. При изучении субстанций (метронидазол и бензоат натрия) навеску препарата 32 мг взвешивали на лабораторных весах CAS CAUX 120, переносили в стерильную пробирку и стерилизовали в течение 1 ч 96% этиловым спиртом (смачивали поверхность субстанции). При необходимости для растворения препарата использовали ДМСО (1–3) капли. Затем в эту пробирку добавляли соответствующую питательную среду в количестве 4 мл, необходимом для создания исходной концентрации препарата – 8000 мкг/мл. При установлении пределов антимикробной активности образца в дальнейшем делали уточняющую «раститровку» активности путем подбора навески.

При исследовании таблеток и плацебо (предварительно измельченных), помещали их в колбу и добавляли 31,25 мл очищенной стерильной воды, создавая таким образом концентрацию метронидазола в растворе – 8000 мкг/мл. Затем брали 2 мл этого раствора, помещали в первую пробирку и добавляли 2 мл питательной среды, создавая концентрацию в первой пробирке 4000 мкг/мл. Для плацебо – это разведение 1:2 в первой пробирке (2 мл раствора плацебо + 2 мл питательной среды).

При исследовании изотонического раствора для инфузий (метрогил – 5 мг/мл) 2 мл этого раствора помещали в первую пробирку, добавляли 2 мл питательной среды, создавая концентрацию метронидазола 2 500 мкг/мл.

Готовили ряд опытных пробирок с 2 мл питательной среды (МПБ). Затем, путем последовательного разведения образцов в питательной среде в 2 раза приготавливали ряд убывающих концентраций (разведений). Последняя пробирка с чистой средой (без добавления раствора) служила контролем. После этого все пробирки (опытные и контрольные) засеивали культурами микроорганизмов.

Взвеси грамположительных и грамотрицательных бактерий готовили в изотоническом растворе натрия хлорида по бактериальному

стандарту мутности ОСО 42-28-85-2020 (10 МЕ) (109 микробных тел/мл). Из первой пробирки, содержащей 109 микробных тел/мл, путем десятикратных разведений в изотоническом растворе натрия хлорида готовили ряд убывающих концентраций микроорганизмов: 108, 107, 106, 105, 104. Затем, в каждую опытную пробирку, вносили по 0,2 мл взвеси, содержащей 104 микробных тел/мл (рабочая микробная нагрузка). Посевы инкубировали в термостате при температуре 37°C в течение 24 ч. опыты проводили 3-кратно [14, 15].

Определение фунгистатической активности. Образцы готовили так же, как и для определения бактериостатической активности, но использовали питательную среду Сабуро. Готовили ряд опытных пробирок с 2 мл питательной среды (Сабуро). Затем путем последовательного разведения образцов в питательной среде в 2 раза приготавливали ряд убывающих концентраций (разведений). Последняя пробирка с чистой средой (без добавления раствора) служила контролем. После этого все пробирки (опытные и контрольные) засеивали культурами микроорганизмов.

Поскольку гриб *Microsporium canis* имеет кожистую структуру, сначала растирали культуру в стерильной фарфоровой ступке, смывали 2–3 мл изотонического раствора натрия хлорида и помещали в стерильную пробирку, а затем из полученной густой массы готовили взвесь грибов в изотониче-

ском растворе натрия хлорида по бактериальному стандарту мутности ОСО 42-28-85-2020 (10 МЕ) (109 микробных тел/мл), затем полученную взвесь разводили изотоническим раствором натрия хлорида в 20 раз. В опытные и контрольные пробирки засеивали по 0,2 мл полученной взвеси. Посевы инкубировали при температуре 30–32°C: дрожжеподобные грибы – в течение 48 ч, мицелиальные грибы – в течение 10–14 сут. опыты проводили 3-кратно [14–16].

Бактериостатический и фунгистатический эффект. Определяли по минимальному, подавляющему рост бактерий и грибов разведению экстракта, при котором визуально не наблюдали роста микроорганизмов.

Результаты и обсуждение

Результаты эксперимента представлены в таблице. Установлено что субстанция метронидазола обладает умеренной бактериостатической активностью в отношении грамположительных бактерий *Staphylococcus aureus* 209-P, грамотрицательных бактерий *Escherichia coli* ATCC 25922, *Proteus vulgaris* ATCC 6896 – в концентрации 500 мкг/мл и более слабой – в отношении *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027 в концентрации 1000–2000 мкг/мл.

При изучении фунгистатического действия субстанции метронидазола установлена слабая активность (см. таблицу) в отношении дрожже-

Результаты антимикробной активности исследованных образцов в опытах *in vitro*

Results of antimicrobial activity of the studied samples in *in vitro* experiments

Название образца	<i>Staphylococcus aureus</i> 209 P	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	<i>Protes vulgaris</i> ATCC 6896	<i>Pseudomnas aeruginosa</i> ATCC 9027	<i>Candda albicans</i> ATCC 10231	<i>Microsprum canis</i> 352
	мкг/мл, разведение					
Субстанция метронидазола	500	500	500	2000 част. 1000	4000	4000 част. 000
Разработанные шипучие таблетки метронидазола (состав №2)	500	1000	1000 част. 500	2000	4000	4000 част. 2000
Разработанные шипучие таблетки метронидазола (состав №3)	1000	1000	1000 част. 500	2000	4000	2000 част. 1000
Плацебо (состав №2)	н/а 1:2	н/а 1:2	н/а 1:2	н/а 1:2	н/а 1:2	1:2
Плацебо (состав №3)	н/а 1:2	н/а 1:2	н/а 1:2	н/а 1:2	н/а 1:2	1:4
Промышленно изготовленные таблетки (ОАО «Фармстандарт-Лексредства», Россия)	500	1000	500	2000 част. 1000	Част. 4000	4000
Раствор для инфузий 5 мг/мл («Метрогил», Юник Фармасьютикал Лабораториз, Индия)	500	1250	500	Част. 2500	Част. 4000	4000 част. 2000
Вспомогательное вещество – бензоат натрия	2000	2000	2000	2000	Част. 4000	2000

Примечание: част. – образец проявляет частичную антимикробную активность в отношении данного микроорганизма; н/а 1:2 – образец не активен в данном разведении.

Note: part. – the sample exhibits partial antimicrobial activity against this microorganism; n/a 1:2 – the sample is not active in this dilution.

подобного гриба *Candida albicans* ATCC 10231 в концентрации 4000 мкг/мл и в отношении мицелиального гриба *Microsporium canis* 352 – в концентрации 2000–4000 мкг/мл.

Полученные данные свидетельствуют о том, что все образцы: таблетки метронидазола промышленные, экспериментальные таблетки метронидазола измельченные №2 и №3, а также раствор для инфузий изотонический (Метрогил), содержащие в своем составе метронидазол, по антимикробной (бактериостатической и фунгистатической) активности практически совпадают между собой и с активностью субстанции, входящей в их состав, что косвенно подтверждает полное высвобождение субстанции из экспериментальных лекарственных форм и отсутствие образования с плацебо нерастворимых комплексов, которые могли бы препятствовать высвобождению метронидазола. При сравнении антимикробной активности таблеток №2 и №3 выявлено незначительное различие между ними в отношении золотистого стафилококка и мицелиального гриба *Microsporium canis*, которое, вероятно, связано с наличием в их составе разных кислот: яблочной (таблетка №2) и винной (таблетка №3).

При изучении плацебо выявлено (см. таблицу) отсутствие бактериостатической активности при разведении 1:2 (первая пробирка). Фунгистатическая активность плацебо в отношении патогенных грибов установлена в разведении 1:2–1:4, что вероятно обусловлено наличием в составе плацебо бензоата натрия. При изучении вспомогательного вещества установлено, что бензоат натрия обладал слабой бактериостатической активностью в отношении всех изученных штаммов патогенных бактерий в концентрации 2000 мкг/мл, что в 2–4 раза ниже активности экспериментальных образцов, содержащих метронидазол, и в виду этого не влияющий на их активность (в случае с *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027 – одинаковая активность). В отношении фунгистатического действия бензоата натрия активность последнего практически совпадает или ниже по своей активности по сравнению с изучаемыми образцами.

Заключение

Проведенными исследованиями установлено наличие антимикробной активности у всех изученных образцов (таблетки метронидазола промышленные, экспериментальные шипучие таблетки метронидазола составов №2 и №3, раствор для инфузий (Метрогил), которая практически полностью совпадает с активностью субстан-

ции (метронидазол), входящей в их состав. Эти данные указывают на отсутствие образования каких-либо нерастворимых химических комплексов со вспомогательными веществами таблеток (плацебо), которые могли бы препятствовать высвобождению субстанции метронидазола. Необходимо обратить внимание на то, что рекомендуемое использование пациентами разработанных экспериментальных таблеток (1 таблетка в 200 мл воды) будет эффективно только в случае антибактериального действия таблеток. В случае же с патогенными грибами для проявления фунгистатического действия экспериментально разработанных таблеток №2 и №3 можно рекомендовать растворять две разработанные таблетки в том же количестве воды, тем самым повысив их активность в 2 раза и обеспечив заявленную антифунгальную активность.

*Конфликт интересов
Авторы заявляют об отсутствии
конфликта интересов*

*Conflict of interest
The authors declare no conflict of interest*

Литература

1. Краснюк И.И. (мл.), Нарышкин С.Р., Беляцкая А.В., Тарасов В.В., Степанова О.И., Краснюк И.И., Грих В.В., Овсянникова Л.В., Мазяркин Е.В., Воробьев А.Н. Метронидазол – 60 лет применения. Вестник ВГУ, Серия: Химия. Биология. Фармация. 2020; 1: 82–90.
2. Падейская Е.Н. Метронидазол – антимикробный препарат для лечения бактериальных и протозойных инфекций. Русский медицинский журнал. 2005; 13 (14): 909.
3. Хайрутдинов В.Р. Розацеа: современные представления о патогенезе, клинической картине и лечении. Эффективная фармакотерапия. 2014; 19: 32–7.
4. Ферубко Е.В. Многокомпонентные средства для профилактики и лечения заболеваний органов пищеварения. Разработка и регистрация лекарственных средств. 2020; 9 (3): 15–20. DOI: 10.33380/2305-2066-2020-9-3-15-20.
5. Терентьева О.А., Вайнштейн В.А., Флисюк Е.В., Генералова Ю.Э. Разработка таблеток, содержащих гигроскопичное активное вещество, с применением твердых дисперсий. Разработка и регистрация лекарственных средств. 2020; 9 (1): 23–8. DOI: 10.33380/2305-2066-2020-9-1-23-28.
6. Савельева Е.И. Современные технологии модифицированного высвобождения биологически активных веществ в фармацевтической разработке (обзор). Разработка и регистрация лекарственных средств. 2020; 9 (2): 56–66. DOI: 10.33380/2305-2066-2020-9-2-56-66.
7. Гордеева Д.С., Ситенкова (Буховец) А.В., Мустафин Р.И. Интерполиэлектролитные комплексы на основе сополимеров Eudragit® как носители для систем биоадгезивной гастроретентивной доставки метронидазола. Разработка и регистрация лекарственных средств. 2020; 9 (2): 72–6. DOI: 10.33380/2305-2066-2020-9-2-72-76.

8. Мустафин Р.И., Будников В.В., Абдуллина С.Г., Насибуллин Ш.Ф., Салеев Р.А. Поликомплексный носитель для трансбуккальной мукоадгезивной доставки метронидазола. Разработка и регистрация лекарственных средств. 2020; 9 (2): 83–90. DOI: 10.33380/2305-2066-2020-9-2-83-90.

9. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Выпуск XVII. М.: Видокс, 2016; 1045.

10. Государственный реестр лекарственных средств. [Электронный ресурс]. Доступно на: <https://grls.rosminzdrav.ru> [Accessed 20 May, 2021].

11. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV-е изд. т. I, II. Москва: Научный центр экспертизы средств медицинского применения, 2018.

12. Gajdacs M. The Concept of an Ideal Antibiotic: Implications for Drug Design. *Molecules*. 2019; 3; 24 (5): 892. DOI: 10.3390/molecules24050892.

13. Кашликова И.М., Беляцкая А.В., Краснюк И.И. (мл.), Краснюк И.И., Воропаева Е.А., Егорова Е.А., Степанова О.И., Воробьев А.Н. Антимикробная активность нитрофураля в различных лекарственных формах. *Химико-фармацевтический журнал*. 2020; 54 (1): 31–4. DOI: 10.30906/0023-1134-2020-54-1-31-34.

14. Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М.: Медицина, 2005; 515–23.

15. Миронов А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. М.: Гриф и К., 2012; 511–81.

16. Косенкова С.И., Краснюк И.И., Краснюк (мл.) И.И., Беляцкая А.В., Степанова О.И., Tianlong Li, Фатеева Т.В., Мазяркин Е.В., Новиков В.В., Корочкина Т.В. Противогрибковая активность раствора нафтифина гидрохлорида в комбинации с полиэтиленгликолями. *Химико-фармацевтический журнал*. 2020; 54 (3): 45–6. DOI: 10.30906/0023-1134-2020-54-3-45-46.

References

1. Krasnjuk I.I. (jr.), Naryshkin S.R., Beljackaja A.V. et al. Metronidazole – 60 years of application. *Vestnik VGU, Serija: Himija. Biologija. Farmacija*. 2020; 1: 82–90 (in Russian).
2. Padeyskaya E.N. Metronidazole as an antimicrobial drug for the treatment of bacterial and protozoal infections. *Russkij medicinskij zhurnal*. 2005; 13 (14): 909 (in Russian).
3. Khayrutdinov V.R. Rosacea: modern concepts of the pathogenesis, clinical picture and treatment. *Jeftektivnaja farmakoterapija*. 2014; 19: 32–7 (in Russian).
4. Ferubko E.V. Multicomponent Agents for Prevention and Treatment of Digestive Diseases. *Drug development & registration*. 2020; 9 (3): 15–20. DOI: 10.33380/2305-2066-2020-9-3-15-20 (in Russian).

5. Terenteva O.A., Vainshtein V.A., Flisyuk E.V. et al. Tablet Development for a Hydroscopic Drug Using Solid Dispersion. *Drug development & registration*. 2020; 9 (1): 23–8. DOI: 10.33380/2305-2066-2020-9-1-23-28 (in Russian).

6. Savelieva E.I. Modern Technologies of Controlled Release of Biologically Active Substances in Pharmaceutical Research and Development (Review). *Drug development & registration*. 2020; 9 (2): 56–66. DOI: 10.33380/2305-2066-2020-9-2-56-66 (in Russian).

7. Gordeeva D.S., Sitenkova (Bukhovets) A.V., Moustafine R.I. Interpolyelectrolyte Complexes Based on Eudragit® Copolymers as Carriers for Bioadhesive Gastroretentive Metronidazole Delivery System. *Drug development & registration*. 2020; 9 (2): 72–6. DOI: 10.33380/2305-2066-2020-9-2-72-76 (in Russian).

8. Moustafine R.I., Budnikov V.V., Abdullina S.G. et al. Polycomplex Carrier for Buccal Mucoadhesion Delivery of Metronidazole. *Drug development & registration*. 2020; 9 (2): 83–90. DOI: 10.33380/2305-2066-2020-9-2-83-90 (in Russian).

9. Federal guidelines for the use of medicines (formulary system). Issue XVII. Moscow: Vidoks, 2016; 1045 (in Russian).

10. State Register of Medicines. [Electronic resource]. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru> [Accessed 20 May, 2021].

11. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIVth ed. v. I, II. Moscow: Scientific Center for Expertise of Medicinal Products. 2018 (in Russian).

12. Gajdacs M. The Concept of an Ideal Antibiotic: Implications for Drug Design. *Molecules*. 2019; 3; 24 (5): 892. DOI: 10.3390/molecules24050892.

13. Kashlikova I.M., Beljackaja A.V., Krasnjuk I.I. (jr.) et al. Study of antimicrobial activity of nitrofuril in various dosage forms. *Pharmaceutical Chemistry J*. 2020; 54 (1): 57–60. DOI: 10.1007/s11094-020-02155-5 (in Russian).

14. Habriev R.U. Rukovodstvo po eksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniyu novyh farmakologicheskikh veshchestv. Moscow, Medicina Publ., 2005; 515–23 (in Russian).

15. Mironov A.N. Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovanij lekarstvennyh sredstv. CHast' pervaya. Moscow: Grif i K Publ., 2012; 511–81 (in Russian).

16. Kosenkova S.I., Krasnyuk I.I., Belyatskaya A.V. et al. Antimycotic activity of naftifine hydrochloride solution in combination with poly (ethylene glycols). *Pharmaceutical Chemistry J*. 2020; 54 (3): 310–1. DOI: 10.1007/s11094-020-02196-w.

*Поступила 28 мая 2022 г.
Received 28 May 2022*

*Принята к публикации 1 июня 2022 г.
Accepted 1 June 2022*