

А. С. КОВАЛЬ<sup>1</sup>, С. В. БІРЮКОВА<sup>1</sup>, Ю. В. ВОЙДА<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, Україна

<sup>2</sup> Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна

## ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКОЇ КОМПОЗИЦІЇ ЧЕРЕЗ ПОКАЗНИК «АНТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ»

**Мета роботи** – визначити спектр та силу антимікробної активності досліджуваних композицій, порівняти їх з активністю субстанцій та відібрати найбільш оптимальну концентрацію для подальшої комбінації їх між собою.

**Актуальність.** Нині однією з найбільш розповсюджених шкірних хвороб є акне та демодекоз, прояви яких можуть бути легкої форми (комедони в себорейних зонах), більш помітні (папуло-пустульозний висип) та важкої форми захворювання (великі синюшні інфільтративні елементи в області спини, здатні до абсцедування і рубцювання). Частота поширеності акне та демодекозу сьогодні сягає 90 %. За наявності цих патологій шкіри бажано використовувати безпечні та ефективні лікарські засоби для зовнішньої терапії, що забезпечують швидке поліпшення стану шкіри – зменшення запалення без побічних ефектів. У ході наших досліджень було обрано 3 активних фармацевтичних інгредієнти (АФІ): метронідазол, бензилбензоат та бензоїлпероксид – з огляду на призначення МКХ-10 та їх ефективність у лікуванні зазначених патологій. Для лікування дерматологічних захворювань, зокрема акне та демодекозу, м'які лікарські засоби мають перевагу над ЛЗ інших форм, оскільки є місцевими, чинять цілеспрямовану дію на мікробну мікрофлору. Сьогодні у виробництві м'яких лікарських засобів (МЛЗ) для місцевого застосування широко використовують такі речовини, як високомолекулярні сполуки (ВМС); пластифікатори; поверхнево-активні речовини (ПАР) тощо. З метою створення лікарської композиції проведено дослідження, спрямоване на отримання МЛЗ з певними споживчими властивостями – фізико-хімічними (рН, осмотична активність, однорідність тощо) та фізико-механічними (реологічні показники).

**Матеріали та методи.** Матеріали – МЛЗ на основі цетилового спирту, Emulgade Sucro Plus, полівінілпіролідону, карбоксиметилцелюлози, твіну-80, триетаноламіну, пропіленгліколю, вазелінового масла, що як АФІ містить метронідазол, бензоїлпероксид, бензилбензоат. Специфічну антимікробну активність зразків перевіряли відповідно до Наказу № 167 МОЗ України від 05.04.2007 р. стандартним макрометодом серійних розведень у рідкому живильному середовищі та методом дифузії в агар. Визначали мінімальну інгібувальну концентрацію (МІК) АФІ (субстанції).

**Результати.** Досліджувані композиції МЛЗ та субстанції виявили наявність антибактеріальної (бактеріостатичної) дії щодо випробовуваних тест-штамів мікроорганізмів.

**Висновки.** Проведене випробування композицій МЛЗ та субстанції виявило наявність незначної антибактеріальної (бактеріостатичної) дії щодо випробовуваних тест-штамів мікроорганізмів.

**Ключові слова:** антимікробна активність; активні фармацевтичні інгредієнти (АФІ); допоміжні речовини; м'яка лікарська форма (МЛЗ)

A. S. KOVAL<sup>1</sup>, S. V. BIRUKOVA<sup>1</sup>, YU. V. VOYDA<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine

<sup>2</sup> Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine

### THE QUALITY ASSURANCE OF THE MEDICINAL COMPOSITION USING THE “ANTIMICROBIAL ACTIVITY” INDICATOR

**Topicality.** Nowadays, one of the most common skin diseases are acne and demodicosis, their manifestations can be mild (comedones in seborrheic areas), more noticeable (papules – pustular rash) and severe (large cyanotic infiltrative elements in the back area, prone to abscessing and scarring). The prevalence of acne and demodicosis currently reaches 90 %. In these skin pathologies it is desirable to use safe and effective drugs for external therapy, which provide a rapid improvement of the skin (reduction of inflammation without side effects) in order to obtain the rapid and high-quality therapeutic effect. During our studies three active pharmaceutical ingredients (APIs): metronidazole, benzyl benzoate and benzoyl peroxide were selected according to the ICD-10 (International Classification of Diseases) and their effectiveness in these pathologies. Semi-solid medicines have an

advantage in using for dermatological diseases, such as acne and demodicosis, since the application of semi-solid medicines is local, namely a targeted effect on the microbial microflora. At present, to produce semi-solid medicines for local application, such substances as macromolecular compounds, plasticizers, surfactants, and others are widely used. When creating a medicinal composition the study was conducted; it was aimed at obtaining semi-solid medicines with definite consumer properties, in particular physicochemical (pH, osmotic activity, homogeneity, etc.), physical and mechanical properties (rheological parameters).

**Aim.** To determine the spectrum and the strength of the antimicrobial activity of the compositions studied, compare them with the activity of substances and select the most optimal concentration for further combination with each other.

**Materials and methods.** Semi-solid medicines were based on cetyl alcohol, Emulgade Sucro Plus, Polyvinylpyrrolidone, Carboxymethylcellulose, Tween 80, Triethanolamine, Propylene glycol, vaseline oil containing metronidazole, benzoyl peroxide, benzylbenzene as API. The specific antimicrobial activity of the samples was tested in accordance with the Order No. 167 of the Ministry of Health of Ukraine dated 05.04.2007 by the standard macromethod of serial dilution in the liquid nutrient medium and by the method of diffusion into agar. The minimum inhibitory concentration (MIC) of API (substances) was determined.

**Results.** The compositions of semi-solid medicines and substances studied were found to have the antibacterial (bacteriostatic) effect against the test strains of microorganisms.

**Conclusions.** The test of the compositions of semi-solid medicines and the substances determined the presence of insignificant antibacterial (bacteriostatic) effect against the test strains of microorganisms.

*Key words:* antimicrobial activity; active pharmaceutical ingredients (API); excipients; soft dosage form

А. С. КОВАЛЬ<sup>1</sup>, С. В. БИРЮКОВА<sup>1</sup>, Ю. В. ВОЙДА<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *Національна медичинська академія послесереднього освіти імені П. Л. Шупика, Україна*

<sup>2</sup> *Харківська медичинська академія послесереднього освіти, Україна*

#### **ОБЕСПЕЧЕНИЕ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННОЙ КОМПОЗИЦИИ ЧЕРЕЗ ПОКАЗАТЕЛЬ «АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ»**

**Цель работы** – определить спектр и силу антимикробной активности исследуемых композиций, сравнить их с активностью субстанций и отобрать наиболее оптимальную концентрацию для дальнейшей комбинации их между собой.

**Актуальность.** В настоящее время одной из наиболее распространенных кожных болезней является акне и демодекоз, проявления которых могут быть легкой формы (комедоны в себорейных зонах), более заметными (папуло-пустулезные высыпания) и тяжелой формы заболевания (большие синюшные инфильтративные элементы в области спины, подверженные абсцедированию и рубцеванию). Частота распространенности акне и демодекоза в настоящее время достигает 90 %. При данных патологиях кожи желательнее использовать безопасные и эффективные лекарственные средства для наружной терапии, которые обеспечивают быстрое улучшение состояния кожи – уменьшают воспаления без побочных эффектов. В ходе наших исследований нами было выбрано 3 активных фармацевтических ингредиента (АФИ): метронидазол, бензилбензоат и бензоилпероксид – согласно назначений МКБ-10 и их эффективности при данных патологиях. Мягкие лекарственные средства имеют преимущество по применению при дерматологических заболеваниях, таких, как акне и демодекоз, поскольку использование МЛС является местным, с целенаправленным действием на микробную микрофлору. В настоящее время для производства мягких лекарственных средств для местного применения широко используют такие вещества, как высокомолекулярные соединения (ВМС) пластификаторы; поверхностно-активные вещества (ПАВ) и т. д. При создании лекарственной композиции проведено исследование, направленное на получение МЛС с определенными потребительскими свойствами, в частности физико-химическими (рН, осмотическая активность, однородность и т.п.) и физико-механическими (реологические показатели).

**Материалы и методы.** Материалы – МЛС на основе цетилового спирта, Emulgade Sucro Plus, поливинилпирролидона, карбоксиметилцеллюлозы, твин-80, триэтаноламина, пропиленгликоля, вазелинового масла, которое как АФИ содержит метронидазол, бензоилпероксид, бензилбензоат. Специфическую антимикробную активность образцов проверяли в соответствии с Приказом № 167 МЗ Украины от 05.04.2007 г. стандартным макрометодом серийных разведений в жидкой питательной среде и методом диффузии в агар. Определяли минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) АФИ (субстанций).

**Результаты.** Исследуемые композиции МЛС и субстанции обнаружили наличие антибактериального (бактериостатического) действия по отношению к испытываемым тест-штаммам микроорганизмов.

**Выводы.** Проведенное испытание композиций МЛС и субстанций определило наличие незначительного антибактериального (бактериостатического) действия по отношению к испытываемым тест-штаммам микроорганизмов.

*Ключевые слова:* антимикробная активность; активные фармацевтические ингредиенты (АФИ); вспомогательные вещества; мягкая лекарственная форма (МЛФ)

## ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

Під час вибору допоміжних речовин і їх концентрацій необхідно врахувати функції та характеристики кожної з них, якщо вони можуть вплинути на функційні властивості ЛЗ (стабільність, біодоступність тощо) або на можливість його виробництва. З цією метою нами отримано модельні композиції, що містять різні співвідношення допоміжних речовин, та вивчено їхні фізико-хімічні та фізико-механічні властивості [1-4].

## АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ПУБЛІКАЦІЙ

Вплив перемінних фармацевтичних факторів на технологічні процеси виробництва (виготовлення) лікарських засобів є надзвичайно важливим. Дослідження проводили такі вчені, як Ляпунов М., Георгієвський В., Безугла О., Пасічник М., Кричевська О., Khalil A., Al-Amoudi A. A., Almutairi M. M., Afdhal R., Abualola J. A. [2-4] та інші. Згідно з результатами проведеного аналізу ми дійшли висновку, що визначення антимікробної активності м'якого лікарського засобу (МЛЗ) за різних способів введення АФІ є актуальним питанням.

## ФОРМУВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ

Метою дослідження є спектр визначення антимікробної активності композицій, порівняльний аналіз з активністю субстанцій і одержання найбільш оптимальної концентрації для подальших досліджень.

## ВИКЛАДЕННЯ ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ ДОСЛІДЖЕННЯ

Модуль 3 «Якість» Настанови 42-3.6:2004 [5-7] вимагає підтвердження відсутності взаємодії допоміжних речовин між собою, утворення сполук, що можуть негативно впливати на ефективність лікарського засобу (ЛЗ). Для підтвердження відсутності взаємодії проведено органолептичний аналіз створених модельних композицій: колір, запах, однорідність – як безпосередньо після виготовлення, так і в процесі зберігання в природних умовах. Результатом дослідження став вибір основи, до складу якої планується введення активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) в кількостях, що їх широко

застосовують для лікування дерматологічних захворювань – вугрових висипів (акне) з гнійно-запальними процесами в сальних залозах [8-10].

У теоретичному напрямку проведено бібліосемантичні дослідження (літературні джерела, Internet контент, Державний реєстр ЛЗ України та ін.), патентний пошук, визначено аналоги та прототипи. За результатами аналізу й опрацювання отриманих даних сформульовано наукову методологію розробки лікарської композиції. Для цього було обрано такі субстанції:

- Метронідазол, якість якого відповідає вимогам монографії Європейської фармакопеї та має сертифікат відповідності Європейської фармакопеї [11];
- Бензилбензоат, якість якого відповідає вимогам монографії Європейської фармакопеї та має сертифікат відповідності Європейської фармакопеї [12].
- Бензоїлпероксид, якість якого відповідає вимогам монографії Європейської фармакопеї та має сертифікат відповідності Європейської фармакопеї [13].

Підбір тест-штамів мікроорганізмів проводили на підставі літературних даних про біоценоз (умовно-патогенну мікрофлору) шкіри обличчя у пацієнтів, які страждають на вугрові висипання (акне) з гнійно-запальними процесами в сальних залозах.

За наявності цих патологічних процесів висівають такі клінічні види мікроорганізмів (табл. 1).

Обов'язковими учасниками мікробних асоціацій є доміантні види: *M. furfur*, *S. albicans*, *P. acnes* і представник паразитофауни шкіри *Demodex folliculorum*.

Також підбирали тест-штами відповідно до фармакологічних властивостей та антимікробної дії вищенаведених АФІ. Так, метронідазол діє на протозої (трихомонади, амеби, лямблїї), а також на анаеробні бактерії (*Clostridium perfringens*); бензоїлпероксид пригнічує розвиток грам-позитивних анаеробних мікроорганізмів *Propionibacterium acnes* у вуграх; бензилбензоат виявляє акарицидну дію (щодо різних видів кліщів, зокрема і коростяних кліщів (*Acanis scabiei*) і кліщів роду *Demodex*) та протипедикульозну активність, а також впливає на дріжджоподібний гриб *Malassezia furfur*.

## КЛІНІЧНІ ВИДИ МІКРООРГАНІЗМІВ

| Дріжджоподібні гриби                  | Бактерії  |                          |
|---------------------------------------|---|--------------------------|
|                                       | Грам-позитивні  | Грам-негативні           |
| Malassezia furfur<br>Candida albicans | Propionibacterium acnes<br>Streptococcus haemolyticus viridans<br>Staphylococcus aureus<br>Staphylococcus haemolyticus<br>Staphylococcus epidermidis<br>Clostridium perfringens | P. aeruginosa<br>E. coli |

Під час проведення досліджень використовували доступні в лабораторії музейні культури бактерій та грибів.

Як тест-штами використовували стандартні типові культури мікроорганізмів, отримані з музею науково-дослідного інституту (НДІ) мікробіології та вірусології ім. Д. К. Заболотного НАН України, а саме:

- Staphylococcus aureus 6538;
  - Pseudomonas aeruginosae ATCC 9027;
  - Candida albicans ATCC 10231;
  - Clostridium sporogenes ATCC 19404.
- Тест-штами мікроорганізмів (м/о) вирощували на відповідному поживному середовищі (табл. 2):
- СКА: Staphylococcus aureus 6538, Pseudomonas aeruginosae ATCC 9027 за температури 30-35 °С, 18-20 год;
  - СА: Candida albicans ATCC 10231 за температури 35-37 °С, 18-20 год;

- ТІО: Clostridium sporogenes ATCC 19404 за температури 30-35 °С, 48 год.

**Приготування інкулюму.** Після інкубації у термостаті готували робочі суспензії м/о (інкулюм), вимірювали їхню оптичну густину в одиницях McFarland за 550 нм за допомогою денситометра «Densimat». Добову культуру вносили до АРІ-ампул з 0,9 % фізіологічним розчином, суспендували до утворення гомогенної суспензії, еквівалентної за мутністю 0,5 ОД за стандартом МакФарланда, що відповідає  $1,5 \times 10^8$  КУО/мл. Отриману суспензію розводили ще в 100 разів поживним бульйоном, отримуючи концентрацію мікроорганізмів  $10^6$  КУО/мл.

Кількість мікроорганізмів у суспензії паралельно підтверджували методом прямого посіву культури в кількості 0,1 мл з суспензії  $10^3$  КУО/мл на чашки Петрі зі стерильним поживним середовищем СКА (для бактерій)/ СА (для грибів), перераховуючи отримані результати в КУО/мл.

Таблиця 2

## ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ПОЖИВНИХ СЕРЕДОВИЩ/РОЗЧИНІВ/РОЗЧИННИКІВ

| № п/п | Назва   | Серія      | Термін придатності | Виробник  |
|-------|---|------------|--------------------|---|
| 1     | Соево-казеїновий агар (Tryptic soy agar Casein-peptone soymeal-peptone agar for microbiology) – СКА | VM846658   | 13.07.2019         | Merck KGaA, Німеччина                                       |
| 2     | Сабуро-декстрозний агар (Sabouraud 4 % dextrose agar for microbiology) – СА                         | VM834538   | 27.04.2023         | Merck KGaA, Німеччина                                       |
| 3     | Тиогліколевий бульйон з резазурином (Fluid Thioglycollate Medium) – ТІО                             | F9SA28816  | 12.2020            | Merck KGaA, Німеччина                                       |
| 4     | Антибіотичний агар № 1 (Antibiotic Assay Medium № 1)  | 0000333597 | 03.2023            | HiMedia Laboratories Private Limited, Індія                 |
| 5     | Поживний бульйон (Nutrient broth for microbiology)  | VM857743   | 16.10.2023         | Merck KGaA (EMD Millipore Corporation), Німеччина           |
| 6     | Фізіологічний розчин (0,9 % натрій хлористий)   | 121911     | 05.12.2022         | Приватне підприємство «O.L.KARA-АгроЗоовет-Сервіс», Україна |
| 7     | Вода для ін'єкцій   | 080813     | 19.08.2020         | ТОВ «Юрія-Фарм», Україна                                    |
| 8     | Діоксан   | SZBE176SV  | 14.06.2020         | Sigma-Aldrich, Німеччина                                    |
| 9     | Спирт етиловий 96 %   | 193360     | 04.2023            | Корпорація «Артеріум», ПАТ «Галичфарм», Україна             |
| 10    | API Suspension Medium ampules (3 мл) №100   | 1007352110 | 20.05.2021         | BIOMÉRIEUX, Франція   |

**Приготування вихідних розчинів субстанцій.**

Випробовувані субстанції погано розчиняються у воді і навіть у деяких органічних розчинниках. Деякі розчини субстанцій в органічних розчинниках під час змішування з поживним бульйоном або з розплавленим агаризованим поживним середовищем утворювали суспензії (осади), плівки, що робило неможливим оцінювання отриманого результату. Тому розчинники, де це було можливо, підбирали методом проб.

Наважку субстанції метронідазолу 100 мг переносили в мірну ємність на 20 мл; додавали приблизно 15 мл стерильної води для ін'єкцій та поміщали на ультразвукову баню на 15 хв (без підігріву). Після повного розчинення субстанції вміст у колбі доводили тим же розчинником до мітки. Отримували вихідний розчин метронідазолу з концентрацією діючої речовини 5 мг/мл (0,5 % розчин).

Наважку субстанції бензоїлпероксиду 100 мг зважували на аналітичних вагах у скляній та додавали розчин діоксану до 2,0 г; ретельно перемішували до повного розчинення. Отримували вихідний розчин з концентрацією діючої речовини 50 мг/г (або 0,05 г/г, або 5 % розчин).

**Метод випробування I: макрометод серійних розведень (у пробірках).** Готували ряд пробірок для розведень вихідних розчинів субстанцій. У кожному пробірці вносили по 0,5 мл поживного бульйону, потім у першу пробірку додавали 0,5 мл вихідного розчину випробовуваної субстанції, ретельно перемішували. Після перемішування 0,5 мл отриманої суміші переносили в наступну пробірку: таким чином у кожній наступній пробі концентрація діючої речовини зменшувалась у 2 рази. З останньої пробірки видаляли 0,5 мл розчину. Одночасно готували ряд розведень випробовуваного розчину на бульйоні для контролю стерильності. Для кожного м/о готували окремий ряд послідовних розведень розчину випробовуваної субстанції.

Після приготування ряду послідовних розведень вносили в кожен з пробірок по 0,5 мл суспензії тест-штамів м/о з концентрації  $10^6$  КУО/мл; кінцева концентрація мікроорганізму в кожному з розведень становила приблизно  $5 \times 10^5$  КУО/мл.

Паралельно ставили контроль:

- позитивний контроль зростання кожного з тест-штамів (0,5 мл поживного бульйону + 0,5 мл суспензії  $10^6$  КУО/мл);
- негативний контроль – контроль стерильності поживного бульйону.

Усі пробірки інкубували в термостаті за температури 35-37 °С протягом 18-20 годин.

**Облік результатів.** Результати випробування оцінювали візуально за ступенем помутніння (тобто наявності збільшення м/о) у випробовуваних пробах порівняно зі збільшенням

тест-штаму в позитивному контролі. У негативному контролі і контролі стерильності розчинів зростання мікроорганізмів не має спостерігатися.

Мінімальною інгібувальною концентрацією (МІК) вважали останнє з розведень, у якому не спостерігалось зростання мікроорганізмів.

**Метод випробування II: метод дифузії в агар (метод «колодязів»).** Відповідне розплавлене та охолоджене до 40-45 °С агаризоване поживне середовище (СКА, СА або антибіотичний агар № 1) у кількості 100 мл інокулювали, вносячи 1,0 мл суспензії  $10^6$  певного тест-штаму м/о. Відразу після внесення тест-мікроорганізму поживне середовище розливали по 20 мл у чашки Петрі ( $d = 90$  мм), розташовані на поверхні обертового столика з метою одержання рівномірного шару (3-4 мм). Чашки Петрі з інокульованим поживним середовищем залишали на рівній горизонтальній поверхні до застигання агару.

У застиглому поживному середовищі за допомогою стерильного металевого пробійника з внутрішнім діаметром 6 мм та зовнішнім діаметром 8 мм пробивали лунки («колодязи»), у які за допомогою дозатора-степера Eppendorf вносили рівні об'єми випробовуваних зразків мазей або розчинів субстанцій.

Після внесення в лунки зразків мазей (розчинів субстанцій, розчинників для субстанцій) чашки Петрі витримували за кімнатної температури протягом 1 год (попередня дифузія) для зменшення впливу різниці в часі між внесенням першого та останнього компонентів (розчинів), після чого інкубували чашки Петрі за  $36 \pm 1$  °С протягом 18-24 годин.

**Облік результатів.** Після закінчення терміну інкубації оцінювали отримані результати візуально (наявність +/- відсутність зон) та вимірювали (за наявності) діаметри зон пригнічення зростання мікроорганізмів з точністю до 0,01 мм за допомогою електронного штангенциркуля.

**Обговорення результатів досліджень за методикою I.** Розведення вихідного розчину субстанції метронідазолу не виявили антимікробної дії на тест-штами м/о *Staphylococcus aureus* 6538 та *Candida albicans* ATCC 10231. Найвища концентрація випробовуваної субстанції (1,25 мг/мл) лише пригнітила (затримала) зростання *Staphylococcus aureus* 6538 (тобто виявила бактеріостатичний ефект), що підтвердилося пересіванням проби розчину на поживне середовище СКА: після інкубації за 35-37 °С протягом 18-20 год на середовищі спостерігалось зростання м/о (табл. 3).

**Обговорення результатів досліджень за методикою II.** Отримані результати випробувань свідчать про незначну антимікробну дію

Таблиця 3

АНТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ МЕТРОНІДАЗОЛУ В РОЗЧИНІ  
ЩОДО ТЕСТ-ШТАМІВ МІКРООРГАНІЗМІВ

| Тест-штами мікроорганізмів  | Концентрація метронідазолу в розчині (мг/мл) |       |        |         |       |       |        |                |
|-----------------------------|--|-------|--------|---------|-------|-------|--------|----------------|
|                             | 1  | 2     | 3      | 4       | 5     | 6     | 7      | K <sup>+</sup> |
|                             | 1,25   | 0,625 | 0,3125 | 0,15625 | 0,078 | 0,039 | 0,0195 | –              |
| Staphylococcus aureus 6538  | –  | +     | +      | +       | +     | +     | +      | +              |
| Candida albicans ATCC 10231 | +  | +     | +      | +       | +     | +     | +      | +              |

Примітка: «+» – зростання м/о; «–» – відсутність зростання м/о; K<sup>+</sup> – контроль.

Таблиця 4

## АНТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ МЕТРОНІДАЗОЛУ ЩОДО ТЕСТ-ШТАМІВ МІКРООРГАНІЗМІВ

| Тест-штами мікроорганізмів                              | Основа МЛЗ | Композиції МЛЗ з метронідазолом      |            |                   | Розчин субстанції метронідазолу |
|---|------------|--------------------------------------|------------|-------------------|---------------------------------|
|   |            | Концентрація метронідазолу, г/100 г/ |            |                   |                                 |
|   | 0 (№ 7)    | 0,5 (№ 1)                            | 0,7 (№ 2)  | 0,5 (або 5 мг/мл) |                                 |
| Діаметри зон пригнічення зростання мікроорганізмів (мм) |            |                                      |            |                   |                                 |
| Staphylococcus aureus 6538                              | 0          | 0                                    | 14,13±0,11 | 0                 |                                 |
| Clostridium sporogenes ATCC 19404                       | 0          | 10,78±0,13                           | 11,34±0,22 | 0                 |                                 |

випробовуваних субстанцій та композицій на їх основі на музейні тест-штами мікроорганізмів.

Виявлено, що концентрація метронідазолу 0,5 г/100 г мазі (або розчину) не впливає на збільшення Staphylococcus aureus 6538, але незначно затримує зростання Clostridium sporogenes ATCC 19404. Для підвищення антимікробної дії на вищезгадані штами необхідно збільшувати концентрацію метронідазолу до 0,7 г/100 г і вище (табл. 4).

Для бензоїлпероксиду в МЛЗ оптимальну антимікробну дію щодо Staphylococcus aureus 6538 виявляє концентрація 2,5 г/100 г. Тест-штам м/о

Pseudomonas aeruginosae ATCC 9027 виявився малочутливим до дії бензоїлпероксиду як у МЛЗ, так і в розчинах субстанції. Тобто для отримання антимікробного ефекту МЛЗ достатньо вмісту бензоїлпероксиду 2,5 г/100 г (табл. 5).

Антимікробну дію бензилбензоату досліджували на тест-штами Candida albicans ATCC 10231, який виявився через 24 год інкубації нечутливим до дії як нативної субстанції, так і до мазі, до складу якої входить ця речовина. Через 48 год спостерігався бактериостатичний ефект дії мазі, тобто зони пригнічення зростання культури (але

Таблиця 5

## АНТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ БЕНЗОІЛПЕРОКСИДУ ЩОДО ТЕСТ-ШТАМІВ МІКРООРГАНІЗМІВ

| Концентрація, г/100 г/тест-штами м/о | Основа МЛЗ  | МЛЗ з бензоїлпероксидом |           |           | Розведення розчину субстанції бензоїлпероксиду |       |       |       |       | Розчинник субстанції (діоксан) |
|--------------------------------------|---|-------------------------|-----------|-----------|--|-------|-------|-------|-------|--------------------------------|
|                                      |   | 2,5                     | 3,75      | 5,0       | 0,3125   | 0,625 | 1,25  | 2,5   | 5,0   |                                |
| Концентрація бензоїлпероксиду        | 0   | 2,5                     | 3,75      | 5,0       | 0,3125   | 0,625 | 1,25  | 2,5   | 5,0   |                                |
| Тест-штами м/о                       | Діаметри зон пригнічення зростання мікроорганізмів (мм) |                         |           |           |  |       |       |       |       |                                |
| Staphylococcus aureus 6538           | 0   | 10,89±0,13              | 9,82±0,04 | 9,85±0,02 | 11,45  | 11,25 | 11,18 | 10,89 | 10,76 | 0                              |
| Pseudomonas aeruginosae ATCC 9027    | 0   | 9,24±0,05               | 8,61±0,09 | 0,0       | 10,69  | 10,75 | 11,53 | 12,04 | 10,63 | 9,16                           |

Таблиця 6

## АНТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ БЕНЗИЛБЕНЗОАТУ ЩОДО ТЕСТ-ШТАМІВ МІКРООРГАНІЗМІВ

| Концентрація, г/100 г, / тест-штами м/о | Основа МЛЗ  | МЛЗ з бензилбензоатом | Субстанція бензоїлпероксиду |
|---|---|-----------------------|-----------------------------|
| Концентрація бензилбензоату             | 0   | 15,0                  | –                           |
| Тест-штами м/о                          | Діаметри зон пригнічення зростання мікроорганізмів (мм) |                       |                             |
| Candida albicans ATCC 10231             | 0,0   | 7 ÷ 8 *               | 7 ÷ 8 *                     |

Примітка: \* – зони без чіткого краю, з крапліннями невеликих колоній мікроорганізмів

не повного припинення!) збільшилися з 7÷8 мм до 12,78 мм (табл. 6).

### ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Проведене випробування композицій МЛЗ та субстанцій виявило наявність незначної ан-

тибактеріальної (бактеріостатичної) дії щодо випробовуваних тест-штамів мікроорганізмів.

Перспективою дослідження є вивчення антимікробної активності модельних композицій залежно від технологічного способу введення АФІ до складу основи.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

### ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів»: Наказ МОЗ України від 05.04.2007 р. № 167. Київ: МОЗ України, 2007. 70 с.
2. Лікарські засоби. Настанови з якості. Фармацевтична розробка: Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.1:2004 / розроб: М. Ляпунов та ін. Вид. офіц. Київ: МОЗ України. 2004. 48 с.
3. Adherence to Anti-Epileptic Drugs and Their Determinant Factors Among Adult Patients with Epilepsy / A. Khalil et al. *Pharmacophores*. 2018. Vol. 9, Iss. 6. P. 41–48.
4. Rowe Ph. *Essential Statistics for the Pharmaceutical Sciences*. 2-nd ed. John Wiley & Sons, Ltd, 2016. 440 p.
5. *Molecular Technology: Life Innovation* / ed. by H. Yamamoto, T. Kato. 1st ed. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co, 2018. Vol. 2. 400 p.
6. *Fundamentals of Pharmacology: For Nursing and Healthcare Students* / ed. by I. Peate, B. Hill. John Wiley & Sons Ltd, 2021. 560 p.
7. Власенко І. О., Давтян Л. Л. Активні фармацевтичні інгредієнти в дерматологічних препаратах українського фармацевтичного ринку. *Фармацевтичний журнал*. 2019. № 1. С. 9–19. DOI: <https://doi.org/10.32352/0367-3057.1.19.01>.
8. *Skin Microbiome Handbook: From Basic Research to Product Development* / ed. by N. Dayan. Scrivener Publishing LLC, 2020. 432 p.
9. *ABC of Dermatology* / ed. by R. Morris-Jones. 7th ed. John Wiley & Sons, Inc., 2019. 280 p.
10. *Handbook of Dermatology: A Practical Manual* / ed. by M. W. Mann, D. L. Popkin. 2nd ed. John Wiley & Sons Ltd, 2019. 188 p.
11. *European Pharmacopoeia*. 5th ed. Strasbourg: Council of Europe, 2005. P. 1073.
12. Метронідазол. *Державна фармакопея України*: в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Харків: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2014. Т. 2. С. 452.
13. Бензилбензоат. *Державна фармакопея України*: в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Харків: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2014. Т. 2. С. 81.

### REFERENCES

1. MOZ Ukrainy. (2007). *Nakaz vid 05.04.2007 r. № 167 «Pro zatverdzhennia metodychnykh vkazivok «Vyznachennia chutlyvosti mikroorhanizmiv do antybakterialnykh preparativ»*. Kyiv: MOZ Ukrainy, 70.
2. Liapunov, M., Heorhiievskii, V., Bezuhla, O., Pasichnyk, M., Krychevska, O. et al. (2004). *Likarski zasoby. Nastanovy z yakosti. Farmatsevychna rozrobka: Nastanova ST-N MOZU 42-3.1:2004*. Kyiv: MOZ Ukrainy: Derzh. nauk. tsentr likar. zasobiv, 48.
3. Khalil, A., Al-Amoudi, A. A., Almutairi, M. M., Afdhal, R., Abualola, J. A. (2018). Adherence to Anti-Epileptic Drugs and Their Determinant Factors Among Adult Patients with Epilepsy. *Pharmacophores*, 9 (6), 41-48.
4. Rowe, Ph. (2016). *Essential Statistics for the Pharmaceutical Sciences*. 2<sup>nd</sup> ed. John Wiley & Sons, Ltd, 440.
5. Yamamoto, H., Kato, T. (Eds.). (2018). *Molecular Technology: Life Innovation*. 1<sup>st</sup> ed. (Vol. 2.). Wiley-VCH Verlag GmbH & Co, 400.
6. Peate, I., Hill, B. (Eds.). (2021). *Fundamentals of Pharmacology: For Nursing and Healthcare Students*. John Wiley & Sons Ltd, 560.
7. Vlasenko, I. O., Davtian, L. L. (2019). *Farmatsevychniy zhurnal*, 1, 9-19. doi: <https://doi.org/10.32352/0367-3057.1.19.01>.
8. Dayan, N. (2020). *Skin Microbiome Handbook: From Basic Research to Product Development*. Scrivener Publishing LLC, 432.
9. Morris-Jones, R. (Ed.). (2019). *ABC of Dermatology*. 7<sup>th</sup> ed. John Wiley & Sons, Inc., 280.
10. Mann, M. W., Popkin, D. L. (Eds.). (2019). *Handbook of Dermatology: A Practical Manual*. 2<sup>nd</sup> ed. John Wiley & Sons Ltd, 188.
11. *European Pharmacopoeia*. (2005). 5th ed. Strasbourg: Council of Europe, 1073.

12. DP "Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv". (2014). *Metronidazol. Derzhavna farmakopeia Ukrainy. (Vols. 1-3; Vol. 2). (2nd ed.)*. Kharkiv: DP "Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv".
13. DP "Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv". (2014). *Benzyllbenzoat. Derzhavna farmakopeia Ukrainy. (Vols. 1-3; Vol. 2). (2nd ed.)*. Kharkiv: DP "Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv".

Адреса для листування:

04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9.

E-mail: [alinasposts@gmail.com](mailto:alinasposts@gmail.com).

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика

Коваль А. С. (ORCID – <https://orcid.org/0000-0002-5496-9090>)

Бірюкова С. В. (ORCID – <https://orcid.org/0000-0002-5482-9397>)

Войда Ю. В. (ORCID – <https://orcid.org/0000-0003-2003-4040>)

Надійшла до редакції 22.01.2021 р.