

ИЗУЧЕНИЕ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ ТВЕРДЫХ БЫСТРОРАСТВОРИМЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ ФУРАЗОЛИДОНА В ОПЫТАХ *IN VITRO*

А. О. Елагина¹, А. В. Беляцкая¹, И. И. Краснюк (мл)¹, И. И. Краснюк¹, О. И. Степанова¹,
Т. В. Фатеева², О. Н. Плахотная¹, О. В. Растопчина¹

¹ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет
имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации

²ФГБНУ Всероссийский научно-исследовательский институт
лекарственных и ароматических растений

Поступила в редакцию 30.12.2021 г.

Аннотация. Фуразолидон – перспективный антибактериальный препарат, обладает специфичным механизмом действия, широким спектром антимикробной активности и низкой резистентностью микроорганизмов к своему действию, что обуславливает обширный перечень показаний к его применению. Проведена сравнительная оценка антимикробной активности субстанции и быстрорастворимых твердых лекарственных форм фуразолидона (гранул и таблеток) методом серийных разведений в жидкой питательной среде (мясо-пептонный бульон). Определены бактериостатические концентрации (мкг/мл), вызывающие остановку роста микроорганизмов под действием субстанции фуразолидона, а также разработанных шипучих гранул и таблеток, содержащих твердую дисперсию фуразолидона, и их плацебо. В качестве тест-штаммов использовали: *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* и *Proteus vulgaris*. На основании полученных экспериментальных данных сделан вывод об эквивалентной или более высокой антимикробной активности шипучих твердых лекарственных форм, содержащих твердую дисперсию фуразолидона, по сравнению с его субстанцией. Установлено, что вспомогательное скользящее вещество натрия бензоат также не влияет на антимикробную активность лекарственной формы, так как содержится в концентрации в 500 раз меньшей, чем нужно для проявления антибактериального действия.

Полученные результаты косвенно свидетельствуют об отсутствии образования нерастворимых химических комплексов со вспомогательными веществами быстрорастворимых гранул и таблеток, которые могли бы препятствовать высвобождению субстанции фуразолидона.

Полученные данные позволяют рекомендовать разработанные экспериментальные лекарственные формы в качестве новых лекарственных препаратов в виде быстрорастворимых гранул и таблеток фуразолидона для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний полости рта, мочеполовой системы, желудочно-кишечного тракта и различных повреждений кожи.

По результатам работы подана заявка в Роспатент № 2021105988 от 10.03.2021 г. «Быстрорастворимая лекарственная форма фуразолидона и способ ее получения»

Ключевые слова: фуразолидон, твердые дисперсии, антимикробная активность, гранулы, таблетки, растворимость.

Фуразолидон (ФЗ) – представитель группы синтетических производных нитрофурана, более 80 лет использующихся в качестве антибактериальных средств [1].

Антибактериальную активность ФЗ обеспечивает нитрогруппа, расположенная в положении 5 ядра фурана, а длина, расположенная в положении 2 ядра фурана, боковой цепи, обуславливает зелено-

вато-желтую окраску и фармакологическую активность [2, 3]. Субстанция ФЗ – желтый или желтый с зеленоватым оттенком мелкокристаллический порошок без запаха, негигроскопичный [4, 5].

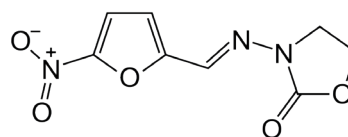


Рис. 1. Фуразолидон, $C_8H_7N_3O_5$, 3-[[5-Нитрофуран-2-ил)метилен]амино}-1,3-оксазолидин-2-он (225,16 г/моль)

© Елагина А. О., Беляцкая А. В., Краснюк (мл) И. И., Краснюк И. И., Степанова О. И., Фатеева Т. В., Плахотная О. Н., Растопчина О. В., 2022

ФЗ обладает специфическим механизмом действия:

1) являясь акцептором электронов у кислорода и влияя на активность ферментов цепи переноса электронов, нарушает процесс клеточного дыхания бактерий и ингибирует цикл трикарбонных кислот;

2) при восстановлении микробными флавопротеинами 5-нитрогруппы нитрофуранов образуются высокореактивные аминопроизводные, которые изменяют конформацию белков и макромолекул, в том числе рибосомальных, за чем следует нарушение синтеза ДНК и РНК, и, в конечном счете, гибель бактериальных клеток. Таким образом, ФЗ останавливает метаболические реакции бактерий, в следствие чего микроорганизмы выделяют меньше токсинов, в связи с чем улучшение общего состояния пациента возможно еще до выраженного подавления роста микрофлоры [6, 7];

3) помимо эффектов, характерных для группы нитрофуранов, ФЗ угнетает биохимические процессы микроорганизмов, в результате чего происходит разрушение их оболочки и/или цитоплазматической мембраны;

4) стимулирует иммунитет человека: повышает фагоцитарную активность лейкоцитов и титра комплимента, ингибирует MAO [6, 7].

Спектр активности ФЗ: *Enterobacter spp.*, *Escherichia coli*, *Shigella spp.*, *Salmonella spp.*, *Klebsiella spp.*, (грамотрицательные палочки), *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, (грамположительные кокки), лямблии, трихомонады (простейшие). Наиболее чувствительны к ФЗ из кишечных инфекций возбудители брюшного тифа, дизентерии и паратифов [6-8].

Благодаря специфическому механизму действия ФЗ активен против штаммов микроорганизмов, проявляющих устойчивость к другим антимикробным классам химических веществ, таким как: бета-лактамы, аминогликозиды, хлорамфениколы, фторхинолоны, тетрациклины, сульфаниламиды [9, 10].

Из-за специфичности механизма действия устойчивость к нитрофуранам у микроорганизмов развивается медленно и не достигает высокой степени [6]. С учетом возрастающего уровня резистентности многих штаммов бактерий, ФЗ проявляет себя, как перспективный антибактериальный препарат, обладая высокой специфичностью механизма действия, широким спектром антимикробной активности и низкой резистентностью микроорганизмов к своему действию, что обуславливает обширный перечень показаний к его применению.

ФЗ применяется внутрь, после еды при дизентерии, паратифах, пищевых токсико-инфекциях, трихомониазе (при неэффективности нитроимидазолов), шигеллезе, лямблиозе [3, 6, 8]. Назначается при язвенной болезни желудка и/или двенадцатиперстной кишки для эрадикации *Helicobacter pylori* при неэффективности других антимикробных препаратов: сульфаниламидов, антибиотиков, метронидазола и/или в случае индивидуальной непереносимости перечисленных лекарственных средств. ФЗ используют самостоятельно или в тройной терапии с ингибиторами H₂-рецепторов, протонного насоса и препаратами висмута [11].

ФЗ применяется местно для ополаскивания рта и носоглотки в комплексном лечении инфекционно-воспалительных заболеваний в отоларингологии. При повреждении кожи в виде ран, ожогов, царапин от домашних питомцев и порезов, склонных к инфицированию ФЗ также применяется наружно.

Клинические рекомендации МЗ от 23.01.19 2019 года предлагают ФЗ для лечения и профилактики заболеваний мочеполовой системы: при циститах, уретритах и вагинитах [12].

На фармацевтическом рынке РФ зарегистрирована единственная лекарственная форма (ЛФ) ФЗ – таблетки 50 мг для внутреннего применения. ФЗ применяется наружно и местно в виде водных растворов с концентрацией 0.004%, получаемых путем растворения таблеток при длительном кипячении в воде [8].

ФЗ практически не растворим в воде и спирте этиловом. Именно низкая растворимость – фактор, ограничивающий применение ФЗ и изготовление его других ЛФ. Одним из методов, позволяющим повысить растворимость и скорость растворения действующего вещества (ДВ), является метод твердых дисперсий (ТД). «ТД – это би- или многокомпонентные системы, состоящие из ДВ и носителя, представляющие собой высоко диспергированную твердую фазу ДВ или молекулярно-дисперсные твердые растворы с частичным образованием комплексов переменного состава с материалом носителя» [13-20]. На базе Сеченовского университета созданы быстрорастворимые твердые ЛФ – гранулы и таблетки, содержащие в качестве ДВ ТД ФЗ [21]. Разработанные препараты: удобны для применения и позволяют получать раствор терапевтической концентрации (0,004%) менее чем за 3 минуты без измельчения и нагревания; стабильны и не требуют особых условий хранения и транспортировки.

Елагина А. О., Беляцкая А. В., Краснюк (мл) И. И., Краснюк И. И., Степанова О. И., Фатеева Т. В., Плахотная О. Н., Растопчина О. В.

Целью данной работы является сравнение антимикробной активности субстанции ФЗ и экспериментально разработанных ЛФ на его основе – быстрорастворимых гранул и таблеток.

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

Изучали бактериостатическую активность субстанции ФЗ (ОАО «Ирбитский химфармзавод», Россия) и ЛФ ФЗ – быстрорастворимых гранул (составы № 1 и № 2) и таблеток (составы № 1 и № 2), а также плацебо вышеуказанных составов и бензоата натрия (табл. 1).

При изучении бактериостатической активности в опытах *in vitro* использовали метод двукратных серийных разведений препаратов в жидкой питательной среде в модификации С.А. Вичкановой [22]. Среда – мясо-пептонный бульон, готовый к применению (МПБ) (филиал «МЕДГАМАЛ» НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи, Россия, Москва).

Тест-микрорганизмы: патогенные грамположительные бактерии *Staphylococcus aureus* 209-Р (АТСС 6538); грамотрицательные бактерии *Escherichia coli* АТСС 25922 и *Proteus vulgaris* АТСС 6896 (ГИСК им. Л.А. Тарасевича). Выбор штаммов обусловлен тем, что основным возбудителем амбулаторных заболеваний являются представители семейства *Enterobacteriaceae* (86% случаев), при этом наиболее частым патогеном является *E. coli* (90% случаев) в группе пациентов с острыми гнойными заболеваниями – *Staphylococcus* в монокультуре выявляется в 69.5% случаев [23, 24]. Бактерии *Proteus* являются условно-патогенными микроорганизмами человека, выделенными из мочи, ран и других клинических источников, могут вызывать заболевания мочевыводящих путей и почек человека, в частности, острый и хронический простатит, цистит, пиелонефрит, в том числе большинство ксантогранулематозных пиелонефритов [25, 26].

При изучении субстанции ФЗ навеску препарата 4 мг взвешивали на лабораторных весах CAS CAUX 120, переносили в стерильную пробирку и стерилизовали в течение 1 часа 96% этиловым спиртом (смачивали поверхность субстанции). Затем в эту пробирку добавляли питательную среду (МПБ) в количестве 4 мл, необходимым для создания исходной концентрации препарата – 1000 мкг/мл.

При исследовании экспериментальных быстрорастворимых гранул и таблеток, содержащих ТД ФЗ, составов № 1 и № 2 и плацебо гранул и таблеток (предварительно измельченных) помещали одну их дозу в колбу и добавляли 64 мл очищенной стерильной воды, создавая таким образом концентрацию ФЗ в растворе – 62.5 мкг/мл. Затем брали 2 мл этого раствора, помещали в первую пробирку и добавляли 2 мл питательной среды, создавая концентрацию в первой пробирке 31.2 мкг/мл. Для плацебо – это разведение 1:2 в первой пробирке (2 мл раствора плацебо + 2 мл питательной среды).

При изучении бактериостатической активности вспомогательного вещества (ВВ) бензоата натрия навеску препарата 32 мг переносили в стерильную пробирку и стерилизовали в течение 1 часа 96% этиловым спиртом. Затем в эту пробирку добавляли соответствующую питательную среду (МПБ) в количестве 4 мл, необходимым для создания исходной концентрации препарата – 8000 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.

Таблица 1

Составы разработанных быстрорастворимых лекарственных форм фуразолидона – гранул и таблеток, а также их плацебо (на одну дозу)

Ингредиенты	Содержание, г / наименование лекарственной формы и номер состава					
	Гранулы состав №1	Гранулы состав №2	Таблетки состав №1	Таблетки состав №2	Плацебо состав №1	Плацебо состав №2
Фуразолидон, г	0.004	0.004	0.004	0.004	-	-
Винная кислота, г	2.096	-	2.096	-	2.096	-
Яблочная кислота, г	-	1.775	-	1.775	-	1.775
Карбонат натрия, г	1.558	1.555	1.558	1.555	1.558	1.555
Поливинилпирролидон 24000 ± 2000, г	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06
Бензоат натрия, г	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07
ИТОГО, г	3.788	3.464	3.788	3.464	3.784	3.460

Взвеси грамположительных и грамотрицательных бактерий готовили в изотоническом растворе натрия хлорида по бактериальному стандарту мутности ОСО 42-28-85-2020 (10 МЕ) (10^9 микробных тел/мл) (ГИСК им. Л.А. Тарасевича). Из первой пробирки, содержащей 10^9 микробных тел/мл, путем десятикратных разведений в изотоническом растворе натрия хлорида готовили ряд убывающих концентраций микроорганизмов: 10^8 , 10^7 , 10^6 , 10^5 , 10^4 . Затем, в каждую опытную пробирку, вносили по 0,2 мл взвеси, содержащей 10^4 микробных тел/мл (рабочая микробная нагрузка). Посевы инкубировали в термостате при температуре 37°C в течение 24 часов. опыты проводили в трех повторностях.

Бактериостатический эффект определяли по минимальному подавляющему рост бактерий разведению изучаемого образца, при котором визуально не наблюдали роста микроорганизмов.

Статистическую обработку результатов проводили согласно ОФС 1.1.0013.15 $p = 95\%$, $n = 3$.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Результаты изучения антимикробной активности представлены в табл. 2. Установлено, что субстанция ФЗ обладает высокой бактериостатической активностью в отношении грамположительных бактерий *Staphylococcus aureus* 209-P, грамотрицательных бактерий *Escherichia coli* ATCC 25922, *Proteus vulgaris* ATCC 6896 – в концентрации 3.9-1.95 мкг/мл.

Полученные данные свидетельствуют о том, что все образцы разработанных быстрорастворимых твердых ЛФ – гранул ФЗ (состав № 1 и № 2) и таблеток ФЗ (состав № 1 и № 2) – практически совпадают по антимикробной активности между собой и с активностью субстанции, входящей в их состав, что косвенно подтверждает полное высво-

бождение субстанции из экспериментальных ЛФ и отсутствие образования нерастворимых комплексов с ВВ, которые могли бы препятствовать высвобождению ДВ.

Бактериостатическая концентрация субстанции ФЗ, состава № 1 гранул ФЗ и состава №1 таблеток ФЗ идентичны в отношении штамма *Staphylococcus aureus* (3.9 – част. 1.95 мкг/мл). Антимикробная активность в отношении вышеуказанного штамма составов № 2 шипучих гранул и таблеток ФЗ несколько ниже и составляет 3.9 мкг/мл. Данное различие, вероятно, связано с наличием в их составе разных кислот: винной (составы № 1 гранул/таблеток) и яблочной (составы № 2 гранул/таблеток). В отношении штаммов *Escherichia coli* и *Proteus vulgaris* бактериостатическая концентрация всех экспериментально разработанных шипучих ЛФ составила 1.9 мкг/мл, что превышает бактериостатическую концентрацию для субстанции ФЗ в отношении данных штаммов (3.9 – част. 1.95 мкг/мл и 3.9 мкг/мл, соответственно).

В составе быстрорастворимых гранул и таблеток ФЗ в качестве водорастворимого скользящего ВВ использовался бензоат натрия. С целью установления его влияния на антимикробную активность разработанных составов были определены его бактериостатические концентрации в отношении используемых штаммов.

При изучении скользящего вспомогательного вещества установлено, что бензоат натрия обладает слабой бактериостатической активностью в отношении всех изученных штаммов патогенных бактерий в концентрации 2000 мкг/мл, что в 500 раз ниже активности экспериментальных образцов, содержащих фуразолидон, и в виду этого не влияет на их активность.

При изучении плацебо шипучих гранул и таблеток выявлено (см. таблицу) отсутствие бакте-

Таблица 2

Результаты определения антимикробной активности препаратов в опытах *in vitro*, мкг/мл (или разведение)

Объект исследования	Бактериостатическая концентрация, мкг/мл, $C_{cp} \pm \Delta C$, $n=3$		
	<i>Staphylococcus aureus</i> 209 P	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	<i>Proteus vulgaris</i> ATCC 6896
Фуразолидон – субстанция	3.9 част.1.95	3.9 част.1.95	3.9
Быстрорастворимые гранулы ФЗ (состав № 1)	3.9 част.1.95	1.95	1.95
Быстрорастворимые таблетки ФЗ (состав № 1)	3.9 част.1.95	1.95	1.95
Быстрорастворимые гранулы ФЗ (состав № 2)	3.9	1.95	1.95
Быстрорастворимые таблетки ФЗ (состав № 2)	3.9	1.95	1.95
Плацебо гранул (состав № 1)	н/а 1:2	н/а 1:2	н/а 1:2
Плацебо таблеток (состав № 1)	н/а 1:2	н/а 1:2	н/а 1:2
Плацебо гранул (состав № 2)	н/а 1:2	н/а 1:2	н/а 1:2
Плацебо таблеток (состав № 2)	н/а 1:2	н/а 1:2	н/а 1:2
Бензоат натрия (ВВ)	2000	2000	2000

Елагина А. О., Беляцкая А. В., Краснюк (мл) И. И., Краснюк И. И., Степанова О. И., Фатеева Т. В., Плехотная О. Н., Растопчина О. В.
риостатической активности уже при разведении 1:2 (первая пробирка).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенными исследованиями установлено наличие антимикробной активности у разработанных быстрорастворимых гранул и таблеток составов № 1 и № 2, содержащих ТД ФЗ, которая эквивалентна активности субстанции ФЗ (в отношении *Staphylococcus aureus*) и даже несколько её превосходит (в отношении *Escherichia coli* и *Proteus vulgaris*). Результаты свидетельствуют об отсутствии образования каких-либо нерастворимых химических комплексов со ВВ (плацебо) гранул и таблеток, которые могли бы препятствовать высвобождению субстанции ФЗ.

Полученные данные позволяют рекомендовать разработанные экспериментальные ЛФ в качестве новых лекарственных препаратов в виде быстрорастворимых гранул и таблеток ФЗ для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний полости рта, мочеполовой системы, желудочно-кишечного тракта и различных повреждений кожи.

По результатам работы подана заявка в Роспатент № 2021105988 от 10.03.2021 г. «Быстрорастворимая лекарственная форма фуразолидона и способ ее получения».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Беляцкая А.В., Кашликова И.М., Елагина А.О., Краснюк (Мл.) И.И., Краснюк И.И., Степанова О.И. // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2019. Т. 8. №2. С.38-47.
2. Dann O., Moller E.F. // Chemische Berichte. 1947. pp. 23-36.
3. Голуб А.В. // Эффективная фармакотерапия. Урология и Нефрология. 2010. №3. С. 32.
4. Государственная фармакопея XIV изд., М., 2018. Т. 3. С. 5004.
5. United States Pharmacopeia 40-NF35. P. 2856.
6. Регистр лекарственных средств России: РЛС. https://www.rlsnet.ru/books_book_id_4_page_152.htm (дата обращения: 12.12.2021 г.)
7. Vidal. Справочник лекарственных средств. 2016. <https://www.vidal.ru> (дата обращения 23.01.2019).
8. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Москва, Новая волна, 2014, 17-е изд., 1216 с.
9. Перепанова Т.С., Хазан П.Л. // Эффективная фармакотерапия. Урология и Нефрология. 2007. № 4.

10. Новиков О.О. Дисс. докт. фарм. наук. Москва, 2002, 354 с.

11. Pellicano R., Zagari R.M., Zhang S., Saracco G.M., Moss S.F. // Minerva Gastroenterol Dietol. 2018. Vol. 64. No. 3, pp. 310-321.

12. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ. 23.01.2019. (МКБ 10: N30.0/N30.1/N30.2/N30.8)

13. Беляцкая А.В., Краснюк (Мл.) И.И., Краснюк И.И. Степанова О.И., Абгарян Ж.А., Кудинова Т.П., Воробьев А.Н., Нестеренко И.С. // Вестник Московского университета. Серия 2. «Химия». 2019. Т. 60. №2. С. 124.

14. Teodorescu M., Bercea M., Morariu S. // Biotechnology Advances. 2019. Vol. 37, pp. 109-131.

15. Osman Y.B., Liavitskaya T., Vyazovkin S. // International Journal of Pharmaceutics. 2018. Vol. 551. No. 1-2, pp. 111-120.

16. Шикова Ю.В., Кадыров А.Р., Зайцева О.Е., Симонян Е.В., Васильева Н.А., Солдатова Е.С. // Журнал Здоровье и образование в XXI веке. 2018. Т. 20. № 1. С. 222-226.

17. Singh N., Sarangi M.K. // Journal of Pharmaceutical Sciences. 2017. Vol. 3. No. 2, pp.1-8.

18. Habiba N.A. // BRAC University. 2015. pp.53.

19. Huang S. Mao C., Williams R.O., Yang C. // Journal of Pharmaceutical Sciences. 2016. Vol. 105. No. 12, pp. 1-13.

20. Younis M.A. // Universal Journal of Pharmaceutical Research. 2017. Vol. 2. No. 3, pp. 15-19.

21. Belitskaya A.V., Krasnyuk I.I., Elagina A.O., Kashlikova I.M., Stepanova O.I., Kuzmenko A.N., Iskenderova S.G., Kannieva D.R., Vorob'yov A.N. // Moscow University Chemistry Bulletin. 2020. Vol. 75. No. 1, pp. 43-46. DOI: 10.3103/S0027131420010046.

22. Миронова А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Москва, Гриф и К., 2012, ч.1, 511-526 с.

23. Каштанова Е.В., Краснов А.А., Самохвалова И.В. // Современные наукоемкие технологии. 2006. № 2. С. 93-93. URL: <https://top-technologies.ru/ru/article/view?id=22490>

24. Блатун, Л. А. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2011. № 4. С.51–59.

25. Drzewiecka D. // Microb Ecol. 2016. Vol. 72. No. 4, pp. 741-758. doi: 10.1007/s00248-015-0720-6.

26. Карпеева Ю.С., Новикова В.П., Хавкин А.И., Ковтун Т.А., Макаркин Д.В., Федотова О.Б. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2020. Т. 65. №5. С. 116-125.

Института фармации имени А.П. Нелюбина,
ФГАОУ ВО ПМГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ

*Елагина А. О., аспирант кафедры фармацевтической технологии

E-mail: a.o.elagina@gmail.com

Institute of Pharmacy named for A.P. Nelyubina,
Sechenov State Medical University MHRF

Elagina A. O., post-graduate student, Department of Pharmaceutical Technology

E-mail: a.o.elagina@gmail.com

Беляцкая А. В., кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической технологии

E-mail: av.beliatskaya@mail.ru

Beliatskaya A. V., PhD., associate professor, Department of Pharmaceutical Technology

E-mail: av.beliatskaya@mail.ru

Краснюк И. И., (мл.) доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой аналитической, физической и коллоидной химии

E-mail: krasnyuk.79@mail.ru

Krasnyuk I. I.(jr) PhD., DSci., Full Professor, Head of Analytical, Physical and Colloid Chemistry Dept.

E-mail: krasnyuk.79@mail.ru

Краснюк И. И., заведующий кафедрой фармацевтической технологии

E-mail: krasnyuki@mail.ru

Krasnyuk I. I., PhD., DSci., Full Professor, Department of Pharmaceutical Technology

E-mail: krasnyuki@mail.ru

Степанова О. И., доцент кафедры фармакологии

E-mail: o.i.nikulina@mail.ru

Stepanova O. I., PhD., Associate Professor, Department of Pharmacology

E-mail: o.i.nikulina@mail.ru

Плахотная О. Н., доцент, кандидат химических наук, доцент кафедры аналитической, физической и коллоидной химии

E-mail: plahotnaya.o@mail.ru

Plahotnaya O. N., PhD., Associate Professor, Department of Analytical, Physical and Colloid chemistry

E-mail: plahotnaya.o@mail.ru

Растопчина О. В., кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической технологии

e-mail: rastop0309@yandex.ru

Rastopchina O. V., PhD., Associate Professor, Department of Pharmaceutical Technology

E-mail: rastop0309@yandex.ru

ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений»

Фатеева Т. В., заведующая лабораторией микробиологических исследований

E-mail: fateeva2151@mail.ru

Federal state budgetary research institute All-Russian Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants

Fateeva T. V., head of the laboratory microbiological research

E-mail: fateeva2151@mail.ru

STUDY OF ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF SOLID QUICK-DISSOLVING DOSAGE FORMS OF FURAZOLIDONE IN IN VITRO EXPERIMENTS

A. O. Elagina¹, A. V. Belyatskaya¹, I. I. Krasnyuk (ml)¹, I. I. Krasnyuk¹, O. I. Stepanova¹,
T. V. Fateeva², O. N. Plakhotnaya¹, O. V. Rastopchina¹

¹ – Sechenov First Moscow State Medical University

² – All-Russian Science Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants

Abstract. Furazolidone is a promising antibacterial drug that has a specific mechanism of action, a wide spectrum of antimicrobial activity and low resistance of microorganisms to their action, which leads to an extensive list of indications for its use. A comparative assessment of the antimicrobial activity of the substance and rapidly dissolving solid dosage forms of furazolidone (granules and tablets) by the method of serial dilutions in a liquid nutrient medium (meat-peptone broth) was carried out. Determined bacteriostatic concentrations ($\mu\text{g} / \text{ml}$), causing stopping the growth of microorganisms under the influence of the substance of furazolidone, as well as developed effervescent granules and tablets containing a solid dispersion of furazolidone, and their placebo. The following test strains were used: *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, and *Proteus vulgaris*. On the basis of the experimental data obtained, it was concluded that the effervescent solid dosage forms containing a solid dispersion of furazolidone are equivalent or higher antimicrobial activity in comparison with the substance of furazolidone. It was found that the auxiliary sodium benzoate glidant also does not affect the antimicrobial activity of the dosage form, since it is contained in a concentration of 500 times less than is necessary for the manifestation of antibacterial action.

The results obtained indirectly indicate the absence of the formation of insoluble chemical complexes with excipients of fast-dissolving granules and tablets, which could interfere with the release of the furazolidone substance.

The data obtained make it possible to recommend the developed experimental dosage forms as a new drugs in the form of rapidly dissolving granules and tablets of furazolidone for the treatment of infectious and inflammatory diseases of the oral cavity, genitourinary system, gastrointestinal tract and various skin lesions.

Based on the results of the work, an application was filed with Rospatent No. 2021105988 dated 03/10/2021, "Fast-dissolving dosage form of furazolidone and a method for its production"

Keywords: furazolidone, solid dispersions, antimicrobial activity, granules, tablets, solubility.

REFERENCES

1. Belyatskaya A.V., Kashlikova I.M., Elagina A.O., Krasnyuk (Jr.) I.I., Krasnyuk I.I., Stepanova O.I., Development and registration of medicines, 2019, Vol. 8, No. 2. pp. 38-47. DOI: 10.33380/2305-2066-2019-8-2-38-47
2. Dann O., Moller E. F., *Chemische Berichte*, 1947, pp. 23–36.
3. Golub A.V., *Effective pharmacotherapy. Urology and Nephrology*, 2010, No. 3. pp. 32.
4. State Pharmacopoeia XIV ed., M., 2018. Vol. 3. P. 5004.
5. United States Pharmacopeia 40-NF35. P. 2856.
6. Register of medicines of Russia: radar. https://www.rlsnet.ru/books_book_id_4_page_152.htm (date of access: 12.12.2021)
7. Vidal. Directory of medicines. 2016. <https://www.vidal.ru> (date of access 23.01.2019).
8. Mashkovsky M.D. *Medicines*. Moscow, New Wave, 2014, 17th ed. 1216 p.
9. Perepanova T.S., Khazan P.L., *Effective pharmacotherapy. Urology and Nephrology*, 2007, No. 4.
10. Novikov O.O. *Diss. doct. farm. nauk*. Moscow, 2002, 354 p.
11. Pellicano R., Zagari R. M., Zhang S., Saracco G. M., Moss S. F., *Minerva Gastroenterol Dietol.*, 2018, Vol. 64. No. 3, pp. 310-321. DOI:10.23736/S1121-421X.18.02492-3
12. Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation. 01/23/2019. (ICD 10: N30.0 / N30.1 / N30.2 / N30.8)
13. Belyatskaya A.V., Krasnyuk (Jr.) I.I., Krasnyuk I.I. 1 Stepanova O.I., Abgaryan Zh.A., Kudinova T.P., Vorobiev A.N., Nesterenko I.S., *Bulletin of Moscow University. Series 2. "Chemistry"*, 2019, Vol. 60, No. 2, pp. 124.

14. Teodorescu M., Bercea M., Morariu S., *Biotechnology Advances*, 2019, Vol. 37, pp. 109-131. DOI:10.1016/j.biotechadv.2018.11.008
15. Osman Y.B., Liavitskaya T., Vyazovkin S., *International Journal of Pharmaceutics*, 2018, Vol. 551, No 1-2, pp. 111-120. DOI:10.1016/j.ijpharm.2018.09.020
16. Shikova Yu.V., Kadyrov A.R., Zaitseva O.E., Simonyan E.V., Vasilyeva N.A., Soldatova E.S., *Journal of Health and Education in the XXI Century*, 2018, Vol. 20, No. 1, pp. 222-226. DOI:10.26787/nydha-2226-7425-2017-20-1
17. Singh N., Sarangi M.K., *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2017, Vol. 3, No 2, pp. 1-8. DOI: 10.19080/GJPPS.2017.03.555608
18. Habiba N.A., BRAC University, 2015, pp.53.
19. Huang S. Mao C., Williams R. O., Yang C., *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2016, Vol. 105, No 12, pp. 1-13. DOI:10.1016/j.xphs.2016.08.017
20. Younis M.A., *Universal Journal of Pharmaceutical Research*, 2017, Vol. 2, No. 3, pp. 15-19. DOI:10.22270/ujpr.v2i3.RW1
21. Beliatskaya A.V., Krasnyuk I.I., Elagina A.O., Kashlikova I.M., Stepanova O.I., Kuzmenko A.N., Iskenderova S.G., Kannieva D.R., Vorob'yov A.N., *Moscow University Chemistry Bulletin*, 2020, Vol. 75, No. 1, pp. 43-46. DOI: 10.3103 / S0027131420010046.
22. Mironova A.N. *Guidelines for conducting preclinical studies of drugs*. Moscow, Grif and K., 2012, pt. 1, 511-526 p.
23. Kashtanova E.V., Krasnov A.A., Samokhvalova I.V., *Modern high technologies*, 2006, No. 2, pp. 93-93; URL: <https://top-technologies.ru/article/view?id=22490>
24. Blatun, L. A., *Surgery. Journal named after N.I. Pirogov*, 2011, No. 4, pp. 51-59.
25. Drzewiecka D., *Microb Ecol*, 2016, Vol. 72, No.4, pp. 741-758. DOI:10.1007/s00248-015-0720-6.
26. Karpeeva Yu.S., Novikova V.P., Khavkin A.I., Kovtun T.A., Makarkin D.V., Fedotova O.B., *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*, 2020, Vol. 65, No. 5, pp. 116-125. DOI:10.21508/1027-4065-2020-65-5-116-125