

УДК 615.454.1:[54-386:547.565.2]

СТАБИЛИЗАЦИЯ КОМПЛЕКСА СЕРЕБРА(I) С 2-(4,6-ДИ-*т*-ТРЕТ-БУТИЛ-2,3-ДИГИДРОКСИФЕНИЛСУЛЬФАНИЛ)УКСУСНОЙ КИСЛОТОЙ В АНТИМИКРОБНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЕ

Г. И. ГОРБАЦЕВИЧ¹⁾, С. И. СТАХЕВИЧ²⁾, Н. В. ЛОГИНОВА¹⁾,
Н. П. ОСИПОВИЧ³⁾, И. Н. СЛАБКО⁴⁾, Г. А. КСЕНДЗОВА³⁾

¹⁾Белорусский государственный университет,
пр. Независимости, 4, 220030, г. Минск, Беларусь

²⁾Белорусский государственный медицинский университет,
пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Беларусь

³⁾Учреждение БГУ «Научно-исследовательский институт физико-химических проблем»,
ул. Ленинградская, 14, 220006, г. Минск, Беларусь

⁴⁾Центральная научно-исследовательская лаборатория Белорусского государственного
медицинского университета, пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Беларусь

Изучено влияние физико-химических факторов на стабильность комплекса серебра(I) с 2-(4,6-ди-*т*-бутил-2,3-дигидроксифенилсульфанил)уксусной кислотой в составе мази на основе гидрогеля метилцеллюлозы. Показано, что устойчивость субстанции обеспечивается при выполнении двух условий – использовании пропиленгликоля в качестве растворителя и введении в мазевую основу лимонной кислоты (до pH = 4–5) и добавлении поливинилпирролидона в концентрации 5 %. Получены образцы стабильных при хранении мазей с антимикробной активностью, превышающей эффект используемого в медицинской практике крема «Дермазин».

Ключевые слова: комплекс серебра(I); гидрогель; метилцеллюлоза; антимикробная активность.

Образец цитирования:

Горбачевич Г. И., Стахевич С. И., Логинова Н. В., Осипович Н. П., Слабко И. Н., Ксендзова Г. А. Стабилизация комплекса серебра(I) с 2-(4,6-ди-*т*-бутил-2,3-дигидроксифенилсульфанил)уксусной кислотой в антимикробной лекарственной форме // Журн. Белорус. гос. ун-та. Химия. 2017. № 2. С. 59–67.

For citation:

Harbatsevich H. I., Stakhevich S. I., Loginova N. V., Osipovich N. P., Slabko I. N., Ksendzova G. A. Stabilization of the silver(I) complex with 2-(4,6-di-*tert*-butyl-2,3-dihydroxyphenylsulfanyl)acetic acid in the antimicrobial dosage form. *J. Belarus. State Univ. Chem.* 2017. No. 2. P. 59–67 (in Russ.).

Авторы:

Глеб Иванович Горбачевич – аспирант кафедры неорганической химии химического факультета.

Сергей Игоревич Стахевич – студент фармацевтического факультета. Научный руководитель – Н. В. Логинова.

Наталья Васильевна Логинова – доктор химических наук; профессор кафедры неорганической химии химического факультета.

Николай Павлович Осипович – кандидат химических наук; старший научный сотрудник лаборатории свободнорадикальных процессов.

Ирина Николаевна Слабко – старший научный сотрудник лаборатории внутрибольничных инфекций.

Галина Анатольевна Ксендзова – кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории свободнорадикальных процессов.

Authors:

Hleb Harbatsevich, postgraduate student at the department of inorganic chemistry, faculty of chemistry.

hleb.harbatsevich@gmail.com

Siarhei Stakhevich, student at the faculty of pharmacy.

sergeu19_95@mail.ru

Natalia Loginova, doctor of science (chemistry); professor at the department of inorganic chemistry, faculty of chemistry.

loginonv@gmail.com

Nikolai Osipovich, PhD (chemistry); senior researcher at the laboratory of chemistry of free radical processes.

loginonv@gmail.com

Irina Slabko, senior researcher at the laboratory of nosocomial infections.

labsuper@yandex.ru

Galina Ksendzova, PhD (chemistry); senior researcher at the laboratory of chemistry of free radical processes.

ksja-bn@tut.by

STABILIZATION OF THE SILVER(I) COMPLEX WITH 2-(4,6-DI-*tert*-BUTYL-2,3-DIHYDROXYPHENYLSULFANYL)ACETIC ACID IN THE ANTIMICROBIAL DOSAGE FORM

H. I. HARBATSEVICH^a, S. I. STAKHEVICH^b, N. V. LOGINOVA^a,
N. P. OSIPOVICH^c, I. N. SLABKO^d, G. A. KSENDZOVA^c

^aBelarusian State University, Niezaliežnasci Avenue, 4, 220030, Minsk, Belarus

^bBelarusian State Medical University, Džiaržynskaha Avenue, 83, 220116, Minsk, Belarus

^cInstitute for Physical Chemical Problems of the Belarusian State University,
Lieninhradskaja Street, 14, 220006, Minsk, Belarus

^dCentral Research Laboratory of Belarusian State Medical University,
Džiaržynskaha Avenue, 83, 220116, Minsk, Belarus

Corresponding author: H. I. Harbatsevich (hlebarbatsevich@gmail.com)

The influence of physico-chemical factors on the stability of the silver(I) complex with 2-(4,6-di-*tert*-butyl-2,3-dihydroxyphenylsulfanyl)acetic acid in the ointment composition based on methylcellulose hydrogel has been studied. The substance is shown to be stable provided the following conditions are fulfilled: 1) propylene glycol is used as a solvent; 2) citric acid is introduced into the ointment base of (down to pH = 4–5) and polyvinylpyrrolidone (PVP) is added at a concentration of 5 %. The samples of ointments stable in storage are prepared, their antimicrobial activity exceeding that of «Dermazin» cream used in medical practice.

Key words: silver(I) complex; hydrogel; methylcellulose; antimicrobial activity.

Введение

Одним из актуальных направлений фармации на современном этапе являются поиск и синтез новых субстанций и разработка на их основе эффективных и безопасных лекарственных средств для борьбы с бактериальными, вирусными и грибковыми заболеваниями, которые выступают причиной более 20 % общего числа летальных исходов [1]. Рост частоты внутрибольничных инфекций, вызванных штаммами микроорганизмов, устойчивых к действию используемых в медицине антибиотиков, представляет серьезную угрозу для системы здравоохранения. В связи с этим возникает необходимость в разработке антимикробных агентов, воздействующих одновременно на несколько ферментативных мишеней, что снижает вероятность одновременной мутации микроорганизмов по нескольким признакам и препятствует развитию их резистентности. Большой интерес представляют соединения Ag(I), к которым, как известно, крайне редко развивается устойчивость микроорганизмов [2].

В настоящее время в медицине успешно применяются неорганические соли серебра – нитрат серебра, его комплексные соединения (сульфадиазин серебра, сульфатиазол серебра) и коллоидное серебро (колларгол, протаргол) [3]. Однако к основным недостаткам этих лекарственных средств относятся способность вызывать ожоги и почернение кожи (нитрат серебра), развитие аллергических реакций и нарушение кроветворения (комплексы серебра с сульфаниламидами), низкая стабильность при хранении (средства на основе коллоидного серебра). Вышеперечисленные недостатки можно преодолеть путем создания новых соединений за счет комплексообразования биоактивных органических соединений с ионами Ag(I), что способствует расширению спектра антимикробной активности и снижению токсичности исходных веществ [4].

Одно из перспективных направлений фармацевтического поиска – создание комплексов Ag(I) с пространственно экранированными *o*-дифенолами. Ранее был получен ряд комплексов этого класса, в которых наблюдается валентный таутомеризм, или частичный перенос заряда между лигандом и ионом металла [5; 6]. Характерной особенностью таких комплексов является реализация в растворителях с высокой сольватирующей способностью внутримолекулярного редокс-процесса, в результате которого происходит восстановление серебра с образованием наночастиц. Известно, что наночастицы серебра проявляют бактерицидный эффект, в связи с чем представляет интерес использование их прекурсоров в медицине. В частности, к ним относится комплекс серебра(I) с 2-(4,6-ди-*т*-бутил-2,3-дигидроксифенилсульфанил)уксусной кислотой (AgL₂). Было показано, что он проявляет высокую антимикробную активность (минимальная ингибирующая концентрация (МИК) <1,5 мкг/мл) в отношении грамотрицательных (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*), грамположительных (*Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*) бактерий, дрожжевых (*Saccharomyces cerevisiae*, *Cryptococcus laurentiive*, *Candida spp.*) и плесневых (*Aspergillus niger*, *Fusarium spp.*, *Penicillium lividum*) грибов и имеет низкую

токсичность ($LD_{50} > 1000$ мг/кг) [7; 8]. В связи с этим соединение является перспективной субстанцией при создании лекарственного средства в форме мази для лечения ожогов, инфицированных ран и пролежней. Важным этапом разработки состава мази является выбор основы и вспомогательных веществ, обеспечивающих оптимальный фармакологический эффект субстанции и ее стабильность. Часто предпочтение отдается гидрофильным основам (в частности, гидрогелям производных целлюлозы), что связано с более высокой степенью высвобождения действующего вещества, способностью легко удаляться с поверхности кожи и экономичностью при производстве [9]. Среди факторов, определяющих стабильность комплекса AgL_2 в составе мази, следует выделить выбор растворителя, регулятора pH среды, а также концентрации стабилизатора наночастиц серебра [10; 11].

В учреждении БГУ «Научно-исследовательский институт физико-химических проблем» научной группой под руководством кандидата химических наук, доцента Т. Л. Юркштович была получена серия антимикробных гидрогелей, содержащих комплекс AgL_2 в качестве действующего вещества [12]. Однако их существенным недостатком, ограничивающим возможность дальнейшей разработки для медицинского применения, была низкая устойчивость при хранении за счет разложения комплекса $Ag(I)$ в гидрофильных средах.

Цель настоящей работы – изучение физико-химических факторов, влияющих на стабильность $Ag(I)$ с 2-(4,6-ди-*трет*-бутил-2,3-дигидроксифенилсульфанил)уксусной кислотой в составе мази с высокой антимикробной активностью.

Материалы и методы эксперимента

Синтез комплекса серебра(I) (AgL_2) проводили согласно методике, описанной в работе [13]. Для создания мазевой основы использовали метилцеллюлозу (МЦ) или натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы (КМЦ), обладающую высокой биосовместимостью и адсорбирующей способностью и широко используемую при производстве гелей. В качестве регулятора pH мазевой композиции в нее вводили лимонную кислоту (или соответствующий цитратный буфер) [10], а растворителем для AgL_2 был пропиленгликоль (ПГ). Для подавления агрегации наночастиц серебра, которые могут формироваться при применении мази на раневой поверхности, использовали поливинилпирролидон (ПВП) (молекулярная масса 25–350 кДа) [14].

Раствор комплекса $Ag(I)$ в органическом растворителе готовили по следующей методике: навеску AgL_2 массой 1,0 мг растворяли в 4,9 мл диметилсульфоксида (ДМСО) или пропиленгликоля с добавлением 0,1 мл воды или 0,1 моль/л раствора лимонной кислоты. После полного растворения образцы помещали в термостатируемую кювету (37 °С) и регистрировали изменение оптической плотности раствора при длине волны 500 нм во времени. В процессе разложения металлокомплекса образуются окрашенный продукт окисления лиганда и нанодисперсное серебро, которое со временем выделяется в виде грубодисперсного осадка и вызывает помутнение раствора.

Изучение влияния регуляторов pH среды на стабильность комплекса осуществляли по следующей методике: навески AgL_2 массой 1,0 мг растворяли в 1,0 мл пропиленгликоля; к растворам добавляли 4,0 мл буферных растворов в концентрации 0,01 моль/л (ацетатного или цитратного – с pH = 4–6) или воды; оптическую плотность растворов регистрировали на длине волны 500 нм при 37 °С.

Влияние концентрации поливинилпирролидона на стабильность комплекса устанавливали по следующей методике: навески комплекса массой 1,0 мг растворяли в 1,0 мл пропиленгликоля; к растворам добавляли 4,0 мл водного раствора ПВП с различной концентрацией; оптическую плотность растворов определяли на длине волны 500 нм при 37 °С.

Исследуемые образцы мазей (табл. 1) получали в асептических условиях. Порошок МЦ или КМЦ заливали горячей водой для инъекций (80 °С), охлаждали до 20 °С и перемешивали до полного растворения полимера. ПВП растворяли в воде отдельно при температуре 20 °С, непрерывно перемешивая. Полученные растворы смешивали, при необходимости (образцы 7–11) вводили раствор лимонной кислоты в концентрации 0,1 моль/л или соответствующий цитратный буфер. Комплекс AgL_2 растворяли в пропиленгликоле (образцы 3–5, 7–10) или ДМСО (образец 6) при 20 °С в защищенном от света месте или растирали с небольшим количеством мазевой основы (образцы 1 и 2). Раствор комплекса $Ag(I)$ при перемешивании постепенно вводили в мазевую основу. Полученную мазь расфасовывали в темные пластиковые контейнеры, герметично укупоривали и хранили при температуре 4–9 °С.

Образец 10, используемый в качестве контроля, получали аналогичным образом, но без добавления комплекса $Ag(I)$. Образец 12 (контрольный) был приготовлен по методике, изложенной в [15]. Полученные образцы сравнивали по антимикробной активности с используемым в медицинской практике кремом «Дермазин», содержащим сульфадиазин серебра (табл. 2, образец 13) [3].

Таблица 1

Состав образцов мазей

Table 1

The composition of ointment samples

Компонент мазевой основы	Номер мази											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
AgL ₂	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	–	1,0
МЦ	3,5	5,0	4,0	3,5	–	4,0	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	–
КМЦ	–	–	–	–	2,0	–	–	–	–	–	–	–
ПГ	–	–	20,0	20,0	20,0	–	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	–
ДМСО	–	–	–	–	–	20,0	–	–	–	–	–	–
ПВП	–	5,3	–	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	–
Раствор с концен- трацией 0,1 моль/л лимонной кислоты	–	–	–	–	–	–	–	–	10,0	5,0	5,0	–
Раствор с концен- трацией 0,1 моль/л цитратного буфера с pH = 4	–	–	–	–	–	–	–	10,0	–	–	–	–
Раствор с концен- трацией 0,1 моль/л цитратного буфера с pH = 5	–	–	–	–	–	–	10,0	–	–	–	–	–
Вода	96,5	88,7	75,0	70,5	72,0	70,0	60,5	60,5	60,5	65,5	66,5	–
Ланолин	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	40,0
Вазелин	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	59,0

Таблица 2

Характеристика внешнего вида образцов мазей

Table 2

Appearance characteristics of the ointment samples

Номер мази	Внешний вид на момент изготовления	Изменение внешнего вида при хранении	Период сохранения стабильности*
1	Серая, однородная	Темно-серая, однородная	5 ч
2	Светло-серая, однородная	Темно-серая, однородная	15 сут
3	Серая, однородная	Темно-серая, однородная	4 ч
4	Светло-серая, однородная	Темно-серая, однородная	15 сут
5	Темно-серая, однородная	Черная, однородная	1 ч
6	Светло-серая, однородная	Темно-серая, расслоение	10 сут
7	Светло-серая, однородная	Темно-серая, однородная	1 мес.
8	Белая, однородная	Серая, однородная	4 мес.
9	Белая, однородная	Белая, однородная	Более 6 мес.
10	Белая, однородная	Белая, однородная	Более 6 мес.
11	Бесцветная, однородная	Бесцветная, однородная	Более 6 мес.
12	Желтая, однородная	Коричневая, однородная	4 мес.
13	Белая, однородная	Белая, однородная	Более 6 мес.

*Мази выдерживались в защищенном от света месте в герметично закрытой таре при температуре 8 ± 1 °C в течение 6 мес.

Антимикробную активность образцов мазей устанавливали методом диффузии вещества в плотной питательной среде. Взвеси суточных агаровых культур тест-микробов в физиологическом растворе стандартизировали до 10^5 КОЕ/мл и засеивали газонем на плотную питательную среду; лунки в агаре создавали стерильным пробойником диаметром 5 мм и заполняли их образцом. Посевы выдерживали в термостате в течение 24 ч (для грибов – 48 ч) и после термостатирования измеряли диаметр (в миллиметрах) зон задержки роста вокруг лунок с образцами [16].

Результаты эксперимента и их обсуждение

Комплекс AgL_2 мало растворим в воде, а в составе исследуемых образцов его содержание превышает 60 % (см. табл. 1). В связи с этим для обеспечения равномерного распределения активного вещества в мазевой основе необходимо предварительно растворить его в специально выбранном растворителе [9]. Нами установлено, что AgL_2 хорошо растворим в ПГ и ДМСО – широко используемых компонентах мазевых основ. Изучение кинетики разложения AgL_2 в различных средах показало, что комплекс более стабилен в ПГ вследствие того, что сольватирующая способность этого растворителя меньше по сравнению с ДМСО [17] (рис. 1).

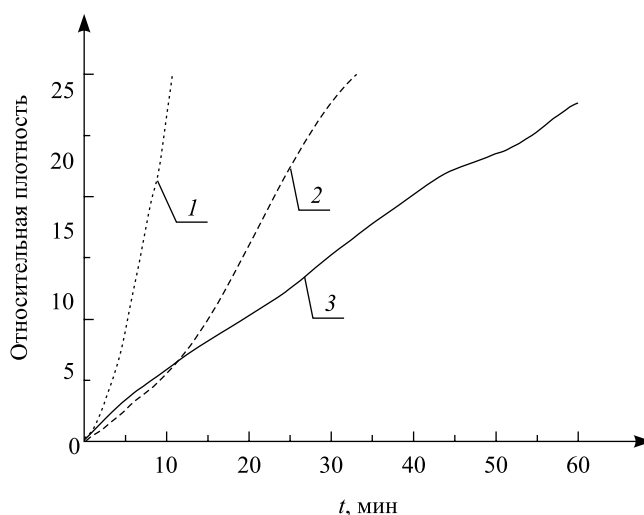


Рис. 1. Кинетический профиль разложения AgL_2 в различных растворителях:
1 – ДМСО; 2 – пропиленгликоль; 3 – раствор лимонной кислоты в ДМСО с концентрацией $2 \cdot 10^{-3}$ моль/л

Fig. 1. The kinetic profile of AgL_2 decomposition in various solvents:
1 – DMSO; 2 – propylene glycol; 3 – $2 \cdot 10^{-3}$ mol/L solution of citric acid in DMSO

Важную роль в стабилизации комплекса $Ag(I)$ в составе мази играет выбор регулятора кислотности. Создание среды с $pH = 4-6$ повышает устойчивость комплекса в растворе из-за снижения скорости окисления лиганда по катехольному фрагменту [18]. На рис. 2 представлены кинетические кривые, характеризующие зависимость скорости разложения комплекса от pH среды: с увеличением pH разложение комплекса $Ag(I)$ в растворе протекает быстрее. Таким образом, для стабилизации комплекса в водно-органическом растворе целесообразно использовать лимонную кислоту или цитратный буфер с $pH = 4$.

Приведенная на рис. 1 и 2 S-образная форма кинетических кривых разложения AgL_2 в растворе свидетельствует о протекании автокаталитического процесса: образующиеся частицы серебра размером 5–20 нм катализируют дальнейшее разложение комплекса [19]. Со временем наночастицы агрегируют и образуют грубодисперсный осадок металлического серебра, что может привести к неконтролируемому изменению нормируемых показателей качества лекарственной формы (уменьшению фармакологической активности, появлению фазовой неоднородности и изменению внешнего вида). Известно, что для стабилизации наночастиц серебра используются водорастворимые полимеры (поливиниловый спирт, поливинилпирролидон, полиэтиленгликоль) [20; 21]. Торможение процесса агрегации наночастиц серебра достигается за счет создания на них моно- или полимолекулярного защитного слоя [14]. Из рис. 3 следует, что с увеличением содержания ПВП значительно снижается скорость разложения вещества, а оптимальное содержание ПВП, обеспечивающее стабильность комплекса в растворе, составляет 5 %.

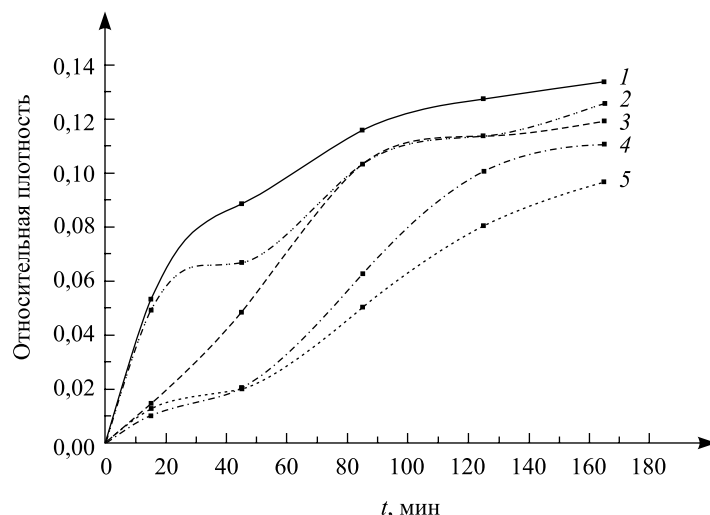


Рис. 2. Кинетический профиль разложения AgL_2 в средах с различной кислотностью:
1 – ацетатный буфер с $\text{pH} = 6$; 2 – контроль; 3 – ацетатный буфер с $\text{pH} = 5$;
4 – ацетатный буфер с $\text{pH} = 4$; 5 – цитратный буфер с $\text{pH} = 4$

Fig. 2. The kinetic profile of AgL_2 decomposition in media with different acidity:
1 – acetate buffer $\text{pH} = 6$; 2 – control; 3 – acetate buffer $\text{pH} = 5$;
4 – acetate buffer $\text{pH} = 4$; 5 – citrate buffer $\text{pH} = 4$

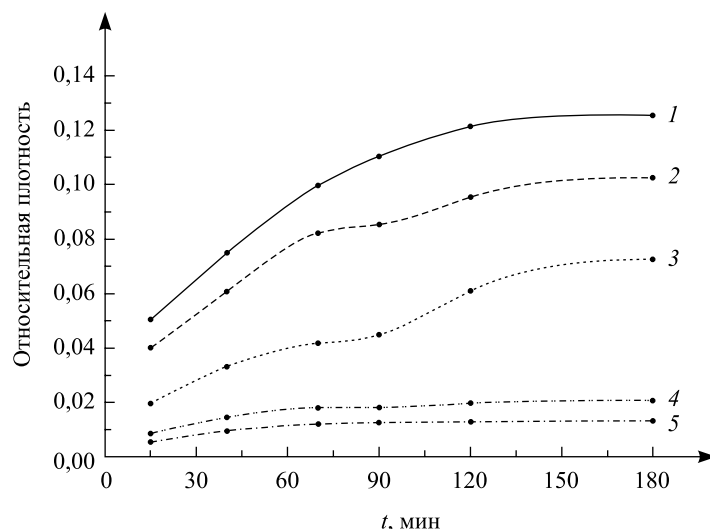


Рис. 3. Кинетический профиль разложения AgL_2 в средах с различной концентрацией ПВП:
1 – контроль; 2 – 1 % ПВП; 3 – 2 % ПВП; 4 – 5 % ПВП; 5 – 8 % ПВП

Fig. 3. The kinetic profile of AgL_2 decomposition in media with different concentration of PVP:
1 – control; 2 – 1 % PVP; 3 – 2 % PVP; 4 – 5 % PVP; 5 – 8 % PVP

Результаты проведенных долгосрочных испытаний стабильности серии мазей, изготовленных с учетом факторов, определяющих устойчивость комплекса Ag(I) , представлены в табл. 1 и 2. Показано, что мази, содержащие ПВП и лимонную кислоту (или буферный раствор), сохраняли устойчивость длительное время, в то время как разложение нестабилизированных образцов начиналось спустя несколько часов после приготовления. Следует отметить корреляцию между величиной pH водной вытяжки мази и ее устойчивостью при хранении: чем ниже величина pH , тем выше устойчивость AgL_2 (см. рис. 1 и 2, табл. 2 и 3). Так, при использовании натриевой соли КМЦ вместо МЦ наблюдалось резкое снижение стабильности мази из-за повышения pH среды вследствие гидролиза по полимерному аниону, а мази, содержащие лимонную кислоту в качестве стабилизатора (см. табл. 2, образцы 9, 10), были наиболее устойчивыми: при хранении в течение 6 мес. не наблюдалось изменения их внешнего вида. Однако для медицинского применения мази показатель pH среды должен соответствовать уровню кислотности кожи человека (5,0–5,5) [22]. Среди стабильных мазей этому требованию соответствует состав образца 10 (см. табл. 1 и 3).

Таблица 3

Величина pH водных вытяжек мазей

Table 3

pH value of the water extracts from the ointments

Номер мази	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
pH мази*	6,5	6,8	6,3	6,7	7,2	6,5	6,1	5,7	4,8	5,3	5,0	6,0	6,2

*Абсолютная погрешность определения pH составила $\pm 0,1$.

Результаты исследования антимикробного эффекта полученных мазей представлены в табл. 4. Все они характеризуются высокой активностью в отношении грамположительных (*Staphylococcus aureus*) и грамотрицательных (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*) бактерий, дрожжевых (*Candida albicans*) и плесневых (*Aspergillus niger*) грибов. Отметим, что мазевая основа, не содержащая AgL₂ (плацебо), не обладает практически значимой антимикробной активностью. Важным результатом является то, что в отношении бактерий образцы полученных мазей проявляют эффект, сравнимый с действием успешно применяемого в медицине крема «Дермазин» (образец 13), а в отношении грибов наблюдается значительно более высокая активность исследуемых образцов.

Таблица 4

Антимикробная активность мазей

Table 4

Antimicrobial activity of the ointments

Номер мази	Диаметр зон задержки роста тест-культур, мм				
	<i>Escherichia coli</i> ATCC 11229	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 15442	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	<i>Candida albicans</i> ATCC 10231	<i>Aspergillus niger</i> ATCC 16404
1	18,7 ± 0,7	17,7 ± 0,7	20,7 ± 0,7	14,7 ± 0,7	21,0 ± 1,1
2	20,7 ± 0,7	18,7 ± 0,7	22,0 ± 1,1	15,0 ± 0,7	18,0 ± 1,1
3	19,3 ± 0,7	18,0 ± 0,0	21,3 ± 0,7	15,7 ± 0,7	19,3 ± 0,7
4	21,3 ± 0,7	18,3 ± 0,7	22,0 ± 0,0	17,3 ± 0,7	22,7 ± 0,7
5	20,7 ± 0,7	18,0 ± 1,1	22,3 ± 0,7	17,0 ± 0,0	23,0 ± 1,1
6	21,3 ± 0,7	18,7 ± 0,7	22,7 ± 0,7	18,3 ± 0,7	24,0 ± 1,1
7	21,0 ± 0,0	18,7 ± 0,7	21,7 ± 0,7	17,0 ± 0,0	22,3 ± 0,7
8	20,0 ± 0,0	17,0 ± 0,0	22,3 ± 0,7	17,3 ± 0,7	23,3 ± 0,7
9	20,3 ± 0,7	17,7 ± 0,7	22,0 ± 0,0	17,3 ± 0,7	23,0 ± 1,1
10	21,0 ± 1,1	18,0 ± 0,0	22,3 ± 0,7	17,0 ± 0,0	24,0 ± 1,1
11	5,7 ± 0,7	6,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0
12	16,3 ± 0,7	15,0 ± 0,0	15,3 ± 0,7	13,3 ± 0,7	13,3 ± 0,7
13	21,3 ± 0,7	21,3 ± 0,7	20,7 ± 0,7	11,0 ± 0,0	10,0 ± 0,0

Установлено (см. табл. 4), что образцы мази 1–10 по уровню антимикробной активности значительно превосходят образец мази 12 на вазелиново-ланолиновой основе, которая широко используется для изготовления мазей с нестабильными субстанциями (например, с антибиотиками), что свидетельствует о важной роли комбинации ингредиентов мазевой основы в проявлении антимикробного эффекта [15]. Можно предположить, что наблюдаемый эффект обусловлен более полным высвобождением действующего вещества из гидрофильной основы, достигаемым путем введения стабилизаторов и растворителя. Стабильные мази, содержащие ПГ (см. табл. 4, образцы 9, 10), характеризуются более высоким уровнем антимикробной активности по сравнению с другими гелями. Следует отметить, что введение ПГ в мазевую основу обеспечивает максимальную концентрацию лекарственного вещества в кожных покровах, под действием ПГ в них создаются каналы, улучшается их проницаемость и тем самым обеспечивается быстрое поступление вещества в глубокие слои кожи. Кроме того, ПГ выступает в качестве пластификатора и повышает эластичность формируемой на коже пленки [23].

Заклучение

Таким образом, исследование показало, что стабильность AgL_2 в составе мази на основе гидрогеля метилцеллюлозы обеспечивается за счет использования добавок пропиленгликоля (растворитель субстанции), лимонной кислоты (регулятор pH среды) и ПВП (стабилизатор). Учет этих факторов позволил разработать стабильную при хранении мазь с высоким антимикробным действием, превышающим эффект мази «Дермазин», используемой в современной медицинской практике.

Библиографические ссылки

1. Global report for research on infectious diseases of poverty / World Health Organization. 2012.
2. Percival S. L., Bowler P. G., Russel D. Bacterial resistance to silver in wound care // *J. Hosp. Infect.* 2005. Vol. 60. P. 1–7.
3. Машковский М. Д. Лекарственные средства. 14-е изд. М., 2001.
4. Sadler P. J. Inorganic chemistry and drug design // *Adv. Inorg. Chem.* 1991. Vol. 36. P. 1–48.
5. Loginova N. V., Koval'chuk T. V., Gres A. T., et al. Redox-active metal complexes of sterically hindered phenolic ligands: Antibacterial activity and reduction of cytochrome *c*. Part IV. Silver(I) complexes with hydrazone and thiosemicarbazone derivatives of 4,6-di-*tert*-butyl-2,3-dihydroxybenzaldehyde // *Polyhedron*. 2015. Vol. 88. P. 125–137.
6. Loginova N., Chernyavskaya A., Polozov G., et al. Bioactive Silver(I) Complexes with Phenolic Derivatives of Thioglycolic and Thiopropionic Acids // *Mini. Rev. Org. Chem.* 2010. Vol. 10, № 3. P. 227–240.
7. Серебросодержащий антимикробный агент широкого спектра действия с антигерпетической активностью : пат. 15000 Респ. Беларусь, МПК А 61 К 31/192, А 61 К 31/28, А 61 Р 31/04, А 61 Р 31/10, А 61 Р 31/22 / Е. И. Бореко, Т. В. Ковальчук, Н. В. Логинова, Г. И. Полозов, О. И. Шадыро, А. А. Чернявская ; заявитель учреждение Белорусского государственного университета «Научно-исследовательский институт физико-химических проблем». № а 20090920 ; заявл. 23.06.09 ; опубл. 28.02.11.
8. Серебросодержащий антифунгальный агент широкого спектра действия : пат. 17021 Респ. Беларусь, МПК А 61 К 31/192, А 61 К 31/28, А 61 Р 31/10 / Н. В. Логинова, А. А. Чернявская, Н. П. Осипович, Т. В. Ковальчук, Г. И. Полозов, О. И. Шадыро ; заявитель учреждение Белорусского государственного университета «Научно-исследовательский институт физико-химических проблем». № а 20110726 ; заявл. 27.05.11 ; опубл. 30.12.12.
9. Тихонов А. И. Биофармация. Харьков, 2003.
10. Тенцова А. И., Грецкий В. М. Современные аспекты исследования и производства мазей. М., 1980.
11. Ajitha B., Reddy K., Reddy Y. A., et al. Role of capping agents in controlling silver nanoparticles size, antibacterial activity and potential application as optical hydrogen peroxide sensor // *RSC Adv.* 2016. Vol. 6, issue 42. P. 36171–36179.
12. Препарат, обладающий антимикробным и антигерпетическим действием : пат. 15481 Респ. Беларусь, МПК А 61 К 31/192, А 61 К 31/28, А 61 Р 31/04, А 61 Р 31/22 / Н. В. Логинова, Г. И. Полозов, Т. Л. Юркштович и др. ; заявитель учреждение Белорусского государственного университета «Научно-исследовательский институт физико-химических проблем». № а 20100677 ; заявл. 06.05.10 ; опубл. 30.12.11.
13. Чернявская А. А., Логинова Н. В., Полозов Г. И. и др. Синтез и антимикробная активность комплексов серебра(I) и меди(II) с 2-(4,6-ди-*трет*-бутил-2,3-дигидроксибензилсульфанил)уксусной кислотой // *Хим.-фарм. журн.* 2006. Т. 40, № 8. С. 7–9.
14. Свиридов В. В. Химическое осаждение металлов из водных растворов. Минск, 1987.
15. Краснюк И. И. Практикум по технологии лекарственных форм. М., 2007.
16. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам / ФБГУ «Центр государственного санитарно-эпидемиологического надзора» Управления делами Президента Российской Федерации. М., 2004.
17. Гутман В. Химия координационных соединений в неводных растворах. М., 1971.
18. Еришов В. В., Никифоров Г. А., Володькин А. А. Пространственно-затрудненные фенолы. М., 1972.
19. Loginova N. V., Chernyavskaya A. A., Parfenova M. S., et al. Complex of silver(I) with 2-[4,6-di(*tert*-butyl)-2,3-dihydroxyphenylsulfanyl]-acetic acid as a precursor of silver nanoparticles // *Polyhedron*. 2006. Vol. 25, issue 8. P. 1723–1728.
20. Власов Р. В., Малышко В. В., Федосов С. Р. и др. Оптимизация физико-химических условий, используемых для получения наночастиц серебра // *Фундам. исслед.* 2015. № 2–7. С. 1397–1400.
21. Tejamata M., Römer I., Merrifield R. C., et al. Stability of citrate, pvp, and peg coated silver nanoparticles in ecotoxicology media // *Environ. Sci. Technol.* 2012. Vol. 46, issue 13. P. 7011–7017.
22. Mauro T. SC pH: measurement, origins, and functions. In: Elias P., Feingold K. (eds.). *Skin Barrier*. New York, 2006. P. 223–229.
23. Степанова Э. Ф., Корянова К. Н., Хартонова Е. И. и др. Исследования по выбору оптимального пенетратора для наружной лекарственной формы с димебоном // *Фундам. исслед.* 2010. № 5. С. 81–84.

References

1. Global report for research on infectious diseases of poverty. World Health Organization. 2012.
2. Percival S. L., Bowler P. G., Russel D. Bacterial resistance to silver in wound care. *J. Hosp. Infect.* 2005. Vol. 60. P. 1–7. DOI: 10.1016/j.jhin.2005.04.007.
3. Mashkovskii M. D. [Medical Drugs]. 14th ed. Moscow, 2001 (in Russ.).
4. Sadler P. J. Inorganic chemistry and drug design. *Adv. Inorg. Chem.* 1991. Vol. 36. P. 1–48. DOI: 10.1016/S0898-8838(08)60035-5.
5. Loginova N. V., Koval'chuk T. V., Gres A. T., et al. Redox-active metal complexes of sterically hindered phenolic ligands: Antibacterial activity and reduction of cytochrome *c*. Part IV. Silver(I) complexes with hydrazone and thiosemicarbazone derivatives of 4,6-di-*tert*-butyl-2,3-dihydroxybenzaldehyde. *Polyhedron*. 2015. Vol. 88. P. 125–137. DOI: 10.1016/j.poly.2014.12.014.
6. Loginova N., Chernyavskaya A., Polozov G., et al. Bioactive Silver(I) Complexes with Phenolic Derivatives of Thioglycolic and Thiopropionic Acids. *Mini. Rev. Org. Chem.* 2010. Vol. 10, No. 3. P. 227–240. DOI: 10.2174/1570193x11310030003.
7. [Silver-based broad-spectrum antimicrobial agent with an antihelminthic activity] : pat. 15000 Republic of Belarus, МПК А 61 К 31/192, А 61 К 31/28, А 61 Р 31/04, А 61 Р 31/10, А 61 Р 31/22. Е. И. Бореко, Т. В. Ковальчук, Н. В. Логинова, Г. И. Полозов, О. И. Шадыро, А. А. Чернявская ; declarer Research Institute for Physical Chemical Problems of the BSU. No. a 20090920 ; decl. 23.06.09 ; publ. 28.02.11.

8. [Silver-based antifungal agent of a broad spectrum of action] : pat. 17021 Republic of Belarus, MPK A 61 K 31/192, A 61 K 31/28, A 61 P 31/10. N. V. Loginova, A. A. Chernyavskaya, N. P. Osipovich, T. V. Koval'chuk, G. I. Polozov, O. I. Shadyro ; declarer Research Institute for Physical Chemical Problems of the BSU. No. a 20110726 ; decl. 27.05.11 ; publ. 30.12.12.
9. Tikhonov A. I. [Biopharmacy]. Kharkov, 2003 (in Russ.).
10. Tentsova A. I., Gretsii V. M. [Modern investigation and production aspects of ointments]. Moscow, 1980 (in Russ.).
11. Ajitha B., Reddy K., Reddy Y. A., et al. Role of capping agents in controlling silver nanoparticles size, antibacterial activity and potential application as optical hydrogen peroxide sensor. *RSC Adv.* 2016. Vol. 6, issue 42. P. 36171–36179. DOI: 10.1039/C6RA03766F.
12. [The drug with an antimicrobial and antiherpetic action] : pat. 15481 Republic of Belarus, MPK A 61 K 31/192, A 61 K 31/28, A 61 P 31/04, A 61 P 31/22. N. V. Loginova, G. I. Polozov, T. L. Yurkshtovich, et al. ; declarer Research Institute for Physical Chemical Problems of the BSU. No. a 20100677 ; decl. 06.05.10 ; publ. 30.12.11.
13. Chernyavskaya A. A., Loginova N. V., Polozov G. I., et al. Synthesis and antimicrobial; activity of silver(I) andf copper(II) complexes with 2-(4,6-di-*tert*-butyl-2,3-dihydroxyphenylsulfanyl)acetic acid. *Khim.-farmatsevticheskii zh.* 2006. Vol. 40, No. 8. P. 7–9 (in Russ.).
14. Sviridov V. V. [Chemical metals deposition from aqueous solutions]. Minsk, 1987 (in Russ.).
15. Krasnyuk I. I. [Workshop on technology of dosage forms]. Moscow, 2007 (in Russ.).
16. [Determination of microorganisms' sensitivity to antibiotics]. FBSU «Center of State Sanitary and Epidemiological Surveillance» the Office of the Russian Federation President. Moscow, 2004 (in Russ.).
17. Gutman V. [Chemistry of coordination compounds in non-aqueous solutions]. Moscow, 1971 (in Russ.).
18. Ershov V. V., Nikiforov G. A., Volodkin A. A. [Sterically hindered phenols]. Moscow, 1972 (in Russ.).
19. Loginova N. V., Chernyavskaya A. A., Parfenova M. S., et al. Complex of silver(I) with 2-[4,6-di(*tert*-butyl)-2,3-dihydroxyphenylsulfanyl]-acetic acid as a precursor of silver nanoparticles. *Polyhedron.* 2006. Vol. 25, issue 8. P. 1723–1728. DOI: 10.1016/j.poly.2005.11.015.
20. Vlasov R. V., Malyshko V. V., Fedosov S. R., et al. Optimization of physical and chemical conditions used to produce silver nanoparticles. *Fundam. Res.* 2015. No. 2–7. P. 1397–1400 (in Russ.).
21. Tejamaya M., Römer I., Merrifield R. C., et al. Stability of citrate, pvp, and peg coated silver nanoparticles in ecotoxicology media. *Environ. Sci. Technol.* 2012. Vol. 46, issue 13. P. 7011–7017. DOI: 10.1021/es2038596.
22. Mauro T. SC pH: measurement, origins, and functions. In: Elias P., Feingold K. (eds.). *Skin Barrier*: New York, 2006. P. 223–229.
23. Stepanova E. F., Koryanova K. N., Hartyunova E. I., et al. Studies on the selection of the optimum penetrator in a dosage form of dimebon. *Fundam. Res.* 2010. No. 5. P. 81–84 (in Russ.).

Статья поступила в редакцию 13.03.2017.
Received by editorial board 13.03.2017.