



Разработка технологии получения гелей метронидазола с улучшенными биофармацевтическими свойствами на основе полимеров различной природы

М. С. Оленева✉, В. В. Грих, Т. И. Кунина, М. Ю. Войтко, А. Н. Воронин, К. А. Терских, М. И. Станцов, К. Г. Читанава, С. Р. Нарышкин, И. И. Краснюк (мл.)

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

✉ Контактное лицо: Оленева Мария Сергеевна. E-mail: mar-usy@yandex.ru

ORCID: М. С. Оленева – <https://orcid.org/0000-0002-1620-699X>;
В. В. Грих – <https://orcid.org/0000-0003-1614-1070>;
Т. И. Кунина – <https://orcid.org/0009-0008-1472-732X>;
М. Ю. Войтко – <https://orcid.org/0009-0006-7650-2041>;
А. Н. Воронин – <https://orcid.org/0009-0000-2586-4700>;
К. А. Терских – <https://orcid.org/0000-0001-5781-3844>;
М. И. Станцов – <https://orcid.org/0000-0002-6686-8166>;
К. Г. Читанава – <https://orcid.org/0000-0001-6816-1319>;
С. Р. Нарышкин – <https://orcid.org/0000-0003-1775-4805>;
И. И. Краснюк (мл.) – <https://orcid.org/0000-0001-8557-8829>.

Статья поступила: 29.04.2025

Статья принята в печать: 16.02.2026

Статья опубликована: 20.02.2026

Резюме

Введение. На базе Первого МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет) изготовлены образцы мягкой лекарственной формы (МЛФ), а именно гели на основе полимеров-гелеобразователей различной природы, которые содержат твердую дисперсную систему (ТДС) метронидазола (МД). При разработке составов использовались следующие полимеры: карбопол-21, аммония метакрилата сополимер, гидроксиэтилцеллюлоза, гипромеллозы фталат, ксантановая камедь и альгинат натрия. Изучено влияние полимеров на высвобождение активной фармацевтической субстанции (АФС) из разработанных МЛФ. Изготовленные гели отличаются от промышленных аналогов, представленных на российском фармацевтическом рынке не только составами, но и улучшенными биофармацевтическими свойствами. Фармацевтическая доступность МД из разработанных образцов гелей не уступает доступности промышленных аналогов, а в отдельных случаях превышает ее. В перспективе это позволит уменьшить дозировку АФС и снизить степень проявления побочных эффектов на организм.

Цель. Разработать составы и технологические схемы получения гелей на основе твердых дисперсных систем метронидазола для наружного применения с использованием полимеров-гелеобразователей различной природы.

Материалы и методы. Субстанции: метронидазол, полиэтиленгликоль-400 (ПЭГ), этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА), карбопол Ультрез-21, аммония метакрилата сополимер, гидроксиэтилцеллюлоза (ГЭЦ), гипромеллозы фталат, ксантановая камедь, альгинат натрия, гидроксид натрия, натрия бензоат, вода очищенная. Получение гелей проводилось в несколько этапов: предварительное растворение и набухание гелеобразователя; добавление нейтрализующего агента к гелеобразователю (для карбопола Ультрез-21); приготовление ТДС – раствора МД в ПЭГ; добавление хелатирующего агента – ЭДТА; перемешивание массы до образования гомогенного геля. Полученные гели исследовали согласно ОФС.1.4.1.0008 «Мягкие лекарственные формы», ОФС.1.2.1.0004 «Ионометрия» Государственной фармакопеи РФ. Срок годности и условия хранения определяли согласно ОФС.1.1.0009.

Результаты и обсуждение. Получено 6 образцов гелей различного состава, содержащих исследуемую АФС МД. В каждом составе присутствовал полимер-гелеобразователь определенного происхождения (синтетический, полусинтетический или природный). Высвобождение АФС в диализную среду из разработанных лекарственных форм (ЛФ) не уступало данному параметру промышленных аналогов, а в отдельных случаях оказалось выше, чем у образцов сравнения промышленного производства. Экспериментально определены показатели стабильности и pH гелей.

© Оленева М. С., Грих В. В., Кунина Т. И., Войтко М. Ю., Воронин А. Н., Терских К. А., Станцов М. И., Читанава К. Г., Нарышкин С. Р., Краснюк И. И. (мл.), 2026

© Oleneva M. S., Grikh V. V., Kunina T. I., Voitko M. Yu., Voronin A. N., Terskikh K. A., Stantsov M. I., Chitanava K. G., Naryshkin S. R., Krasnyuk I. I. (Jr.), 2026

Заключение. Результатом исследования является получение составов и технологии изготовления МЛФ – гелей МД с улучшенными биофармацевтическими свойствами.

Ключевые слова: метронидазол, мягкая лекарственная форма, гель, гелеобразователь, полимер, высвобождение

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. М. С. Оленева, В. В. Грих, Т. И. Кунина и М. Ю. Войтко выполняли обзор литературных данных, планировали и осуществляли все этапы эксперимента, проводили анализ полученных данных и создавали текст статьи. А. Н. Воронин, К. А. Терских, М. И. Станцов выполняли комплексную оценку показателей качества разработанных мягких лекарственных форм. И. И. Краснюк (мл.), К. Г. Читанава проводили статистическую обработку экспериментальных данных. С. Р. Нарышкин осуществлял подготовку графического материала.

Для цитирования: Оленева М. С., Грих В. В., Кунина Т. И., Войтко М. Ю., Воронин А. Н., Терских К. А., Станцов М. И., Читанава К. Г., Нарышкин С. Р., Краснюк И. И. (мл.). Разработка технологии получения гелей метронидазола с улучшенными биофармацевтическими свойствами на основе полимеров различной природы. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2026;15(1):73–83. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2026-15-1-2089>

Development of compositions and technology for obtaining metronidazole gels based on polymers of various nature

Maria S. Oleneva ✉, Victoria V. Grikh, Tatiana I. Kunina, Maria Yu. Voitko, Andrey N. Voronin, Kirill A. Terskikh, Maxim I. Stantsov, Kristina G. Chitanava, Savva R. Naryshkin, Ivan I. Krasnyuk (Jr.)

I. M. Sechenov First MSMU of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University). 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

✉ **Corresponding author:** Maria S. Oleneva. **E-mail:** mar-usy@yandex.ru

ORCID: Maria S. Oleneva – <https://orcid.org/0000-0002-1620-699X>;
Victoria V. Grikh – <https://orcid.org/0000-0003-1614-1070>;
Tatiana I. Kunina – <https://orcid.org/0009-0008-1472-732X>;
Maria Yu. Voitko – <https://orcid.org/0009-0006-7650-2041>;
Andrey N. Voronin – <https://orcid.org/0009-0000-2586-4700>;
Kirill A. Terskikh – <https://orcid.org/0000-0001-5781-3844>;
Maxim I. Stantsov – <https://orcid.org/0000-0002-6686-8166>;
Kristina G. Chitanava – <https://orcid.org/0000-0001-6816-1319>;
Savva R. Naryshkin – <https://orcid.org/0000-0003-1775-4805>;
Ivan I. Krasnyuk (Jr.) – <https://orcid.org/0000-0001-8557-8829>.

Received: 29.04.2025

Accepted: 16.02.2026

Published: 20.02.2026

Abstract

Introduction. Samples of a soft medicinal form (SMF) – specifically gels based on polymers of various natures serving as gelling agents – have been produced at the base of Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). These gels contain a solid disperse system (SDS) of metronidazole (MD). The following polymers were used in developing the formulations: carbopol-21, ammonium methacrylate copolymer, hydroxyethylcellulose, hypromellose phthalate, xanthan gum and sodium alginate. The effect of polymers on the release of the active pharmaceutical ingredient (API) from the developed SDFs has been studied. The produced gels differ from commercial analogs available on the Russian pharmaceutical market not only in their composition but also in their enhanced biopharmaceutical properties. The pharmaceutical availability of MD from the developed gel samples is not inferior to that of industrial analogues and, in some cases, even exceeds it.

Aim. To develop compositions and process flow charts for producing gels based on solid metronidazole dispersions for external use using various types of gelling agents.

Materials and methods. Substances: metronidazole, polyethyleneglycol-400 (PEG), ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA), carbopol ultrez 21, ammonium methacrylate copolymer, hydroxyethylcellulose (HEC), hypromellose phthalate, xanthan gum, sodium alginate, sodium hydroxide, sodium benzoate, purified water. The gels were produced in several stages: preliminary dissolution and swelling of the gelling agent; addition of a neutralizing agent to the gelling agent (for carbopol ultrez 21); preparation of a SDS solution of MD with PEG; the addition of a chelating agent – EDTA; mixing the mass until a homogeneous gel is formed. The obtained gels were investigated according to GPhM.1.4.1.0008 Ointments, GPhM.1.2.1.0004 Ionometry. Shelf life and storage conditions were determined according to GPhM.1.10009.15.

Results and discussions. Six samples of gels of different compositions containing the studied API were obtained. Each composition contained a gelling polymer of a certain origin (synthetic, semi-synthetic or natural). The release of the API into the dialysis medium from the developed dosage forms (DF) was not inferior to this parameter of industrial analogues, and in some cases it was higher than that of industrial comparison samples. The stability and pH of the gels were experimentally determined.

Conclusion. The research result is the development of compositions and manufacturing technology for SMF – metronidazole (MD) gels with improved biopharmaceutical properties.

Keywords: metronidazole, soft dosage form, gel, gelling agent, polymer, release

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. Maria S. Oleneva, Victoria V. Grikh, Tatiana I. Kunina and Maria Yu. Voitko reviewed the literature, planned and implemented all stages of the experiment, analyzed the data obtained and wrote the text of the article. Andrey N. Voronin, Kirill A. Terskikh, and Maxim I. Stantsov performed a comprehensive assessment of the quality indicators of the developed soft dosage forms. Ivan I. Krasnyuk (Jr.), Kristina G. Chitanava performed statistical processing of the experimental data. Savva R. Naryshkin prepared the graphic material.

For citation: Oleneva M. S., Grikh V. V., Kunina T. I., Voitko M. Yu., Voronin A. N., Terskikh K. A., Stantsov M. I., Chitanava K. G., Naryshkin S. R., Krasnyuk I. I. (Jr.). Development of compositions and technology for obtaining metronidazole gels based on polymers of various nature. *Drug development & registration*. 2026;15(1):73–83. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2026-15-1-2089>

ВВЕДЕНИЕ

МД относится к производным имидазола и является синтетической химиотерапевтической субстанцией. Впервые МД разработала французская компания Rhône-Poulenc как средство против трихомоноза. В качестве антимикробного лекарственного средства МД активен как в отношении грамотрицательных бактерий, так и некоторых грамположительных [1, 13]. Уникальность МД заключается в сочетании сразу нескольких фармакологических эффектов – антибактериального, антипротозойного и противопаразитарного [5]. Благодаря вышеперечисленным свойствам МД получил признание врачей различных профилей – хирургов, терапевтов, гинекологов, стоматологов, дерматовенерологов и других специалистов в сфере здравоохранения [10].

Субстанция МД часто находит применение при изготовлении препаратов в рецептурно-производственном отделе аптечных организаций по индивидуальным прописям в различных ЛФ. МД является лекарственным средством социального значения и входит в список ЖНВЛП (раствор для инфузий; таблетки; таблетки, покрытые пленочной оболочкой)¹ [10].

По физическим свойствам МД – кристаллический порошок от белого до светло-желтого цвета. Температура плавления составляет от 159 до 163 °С. Наиболее востребованными ЛФ МД на фармацевтическом рынке являются МЛФ. На территории РФ зарегистрированы гели и кремы, содержащие МД [11]. Ключевым фактором, влияющим на фармацевтическую доступность МД из лекарственных препаратов (ЛП), является его малая растворимость в воде.

Для повышения растворимости и биодоступности МД является актуальным создание ТДС АФС с последующим применением в технологическом цикле разработки МЛФ полимеров различной химической природы, что позволит сохранить МД в тонкодисперсном состоянии, оптимизировать высвобождение АФС из ЛФ и снизить степень проявления побочных эффектов на организм за счет уменьшения дозы МД [3, 4, 6, 12, 14–19].

Таким образом, **целью данного исследования** является разработка составов и технологических схем получения гелей на основе твердых дисперсных систем метронидазола для наружного применения с использованием полимеров-гелеобразователей различной природы.

Таким образом, **целью данного исследования** является разработка составов и технологических схем получения гелей на основе твердых дисперсных систем метронидазола для наружного применения с использованием полимеров-гелеобразователей различной природы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Субстанции и реактивы: метронидазол (Hubei Hongyuan Pharmaceutical Technology Co., Ltd., Китай), полиэтиленгликоль-400 (Merck KGaA, Германия), этилендиаминтретрауксусная кислота (BASF, Германия), карбопол Ультрез-21 (Lubrizol, США), аммония метакрилата сополимер (ООО «Оргполимерсинтез», Россия), гидроксипропилцеллюлоза (Ashland, США), гипромеллозы фталат (Kima Chemical Co., Ltd., Китай), ксантановая камедь (ООО «ДТК фарм», Россия), альгинат натрия (JRS Pharma, Индия), натрия гидроксид (ПАО «Химпром», Россия), натрия бензоат (АО «Татхимфармпрепараты», Россия), вода очищенная.

¹ Государственный реестр лекарственных средств. Доступно по: <https://grls.rosminzdrav.ru>. Ссылка активна на 16.02.2023.

Приборы и аппаратура: весы аналитические (Aczet, Индия), магнитная мешалка «Таглер» MM-135 H (ООО «НПП Таглер», Россия), верхнеприводная мешалка (КА, Германия), водяная баня LOIP LB-140 (АО «ЛОИП», Россия), гомогенизатор (КА, Германия), иономер И-160 МИ (ООО «Измерительная техника», Россия), центрифуга лабораторная (Biosan, Латвия), климатическая камера HPP110eco (Mettmert, Германия), спектрофотометр (UNICO, США), цифровой микроскоп (Levenhuk, Китай).

Методики

Качественная реакция

для определения подлинности МД

Проводится с целью качественного определения МД в разработанных гелях. Подробная методика качественной реакции представлена в ГФ¹.

Исследование высвобождения метронидазола из разработанных гелей методом диализа через полупроницаемую мембрану (тест высвобождения *in vitro*)

Прибор для диализа состоит из наружного стеклянного стакана, содержащего диализную среду, внутреннюю диализную трубку, с зафиксированной на нижнем отверстии диализной пленкой (размер пор 12–14 кДа) [13]. На аналитических весах отweighивали навеску испытуемого образца геля массой 2,000 г и наносили на полупроницаемую мембрану – диализную пленку, равномерно распределяя слой геля по всей площади мембраны в трубке с помощью стеклянной палочки. Исследуемый образец, находящийся на диализной пленке, помещали в диализную среду на глубину 5 мм. Универсальный буферный раствор объемом 30 мл и рН 5,5–5,8 выступал в качестве диализной среды. Температура опыта составляла $36,5 \pm 1$ °С. Пробы из диализата отбирали каждые 60 мин (в течение 6 ч), $n = 5$. Взятые порции диализата (5 мл) фильтровали с помощью шприцевых насадок (Minisart, размер пор – 0,45 мкм, материал – нейлон) [9]. Отобранный объем проб компенсировали добавлением очищенной воды, что обеспечивало дальнейшее растворение вещества за счет диффузионного механизма. В результате количество вещества оставалось неизменным при внесении новой порции очищенной воды. Фильтрованную пробу помещали в кювету (размер – 1 см; материал – кварц) и проводили УФ-спектрофотометрию. Длины волн УФ-спектров диализатов изучаемых гелей соответствовали максимуму поглощения МД – 277 ± 2 нм (по ГФ XV, ФС.2.1.0136 «Метронидазол», спектр поглощения ис-

пытуемого раствора в области длин волн от 230 до 350 нм должен иметь максимум поглощения при 277 нм и минимум поглощения при длине волны 240 нм) [7]. В качестве препаратов сравнения использовали гели промышленных ЛП, доступных к свободной продаже на российском фармацевтическом рынке: препарат сравнения А – «Дентамет» (АО «Алтайвитамины», Россия); препарат сравнения В – «Метронидазол 3Д» (ЗАО «Зеленая Дубрава», Россия); препарат сравнения С – «Метрогил» для наружного применения (Unique Pharmaceutical Laboratories, Индия).

Определение степени высвобождения (R) МД основано на законе светопоглощения Бугера – Ламберта – Бера, определение R в процентах из разработанных МЛФ проводили по формуле (1):

$$R = \frac{C_0}{D_0} \cdot Dx \cdot \frac{V \cdot 100\%}{m}, \quad (1)$$

где R – количество высвободившегося МД из гелей, %; C_0 – концентрация МД в стандартном образце (СО), моль/л; D_0 – оптическая плотность СО; Dx – оптическая плотность исследуемого образца; V – объем диализной среды, мл; m – масса МД в образце геля для диализа, г.

Исследование размера частиц полученной твердой дисперсии метронидазола + ПЭГ в разработанных гелях методом динамического рассеяния света

Для определения принадлежности полученной ТД (МД + ПЭГ) к коллоидным системам по принципу размера частиц использовали определение размера частиц методом динамического рассеяния света (ГФ XV, проект статьи ОФС «Определение размера частиц методом динамического рассеяния света») на приборе Nanolink SZ 902M (Китай), программное обеспечение Nanolink 2.20.7. (диапазон анализа размеров частиц: 0,3 нм – 15 мкм), источник света – твердотельный термостабилизированный лазер 638 нм. Для этого в кювету из полистирола объемом 3,5 мл (ширина – 10 мм) помещали образец дисперсии ПЭГ-400:метронидазол при разведении 1:100 водой очищенной, что соответствовало корректному значению индекса полидисперсности (PI), равному 0,31. Угол падения лазера на кювету составил 173°. Измерение проводили 5 раз при температуре 25 °С и определяли средний размер частиц.

Исследование микрокристаллографии

Микрокристаллографический анализ субстанции МД проводили с помощью микроскопа Levenhuk D50L NG при четырехкратном увеличении. Навеску МД массой 0,1 наносили на предметное стекло и исследовали в капле вазелинового масла под покровным стеклом. Аналогичным образом отдельно на предметных стеклах изучали структуру разработанных гелей.

¹ Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV издание. Доступно по: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-14/?ysclid=me73b3229g252848745> Ссылка активна на 16.02.2023.

Изучение стабильности разработанных МЛФ при хранении

Исследование проводили в соответствии с ОФС.1.1.0009 «Стабильность и сроки годности лекарственных средств»¹. Образцы хранили в климатической камере марки НРР110есо (Mettmert, Германия). В течение всего срока проведения эксперимента в камере поддерживалась заданная температура 40 ± 2 °С. Полученные образцы гелей помещали в алюминиевые тубы с завинчивающейся крышкой, изготовленной из полипропилена, далее все образцы располагали в камере для последующего хранения. Ускоренное хранение проводили на трех сериях для каждого состава при температуре 40 ± 2 °С и относительной влажности 75 ± 5 %. Испытание длилось в течение 6 месяцев. Оценивали качество свежеприготовленных гелей, а также через 3 и 6 месяцев ускоренного хранения.

Агрегативная устойчивость

Измеряли агрегативную устойчивость свежеполученных гелей, а также через 3 и 6 месяцев ускоренного хранения путем их центрифугирования. Для этого отмеривали 5 мл образца в пробирку для центрифугирования (Greiner Bio-one, 10 мл), помещали в центрифугу (LMC-3000 Biosan). В течение 5 мин проводили центрифугирование при скорости 6000 об/мин. Образцы, сохранившие свою агрегативную устойчивость после 5 мин центрифугирования, отмечались как стабильные.

K_k – коэффициент кинетической стабильности (ККС) – описывает способность ЛФ к выделению водной фазы или других жидких составляющих. Для расчета ККС используют формулу (2).

$$K_k = H_1/H_2, \quad (2)$$

где K_k – коэффициент кинетической стабильности (ККС); H_1 – слой отделившейся фазы (высота), мм; H_2 – слой геля (высота), мм.

Определение рН фильтрата

Измерение рН извлечения из изучаемых и промышленных гелей проводили по ОФС.1.2.1.0004 «Ионометрия». К точной навеске исследуемого образца (2,000 г) добавляли 50 мл очищенной воды, затем в течение 30 мин проводили перемешивание на верхнеприводной мешалке со скоростью 7500–8000 об/мин при температуре $(36,5 \pm 1)$ °С. Полученный раствор фильтровали с помощью бумажного фильтра (ТУ 2642-001-68085491-2011, фильтр бумажный «синяя лента»). Измерение рН проводили мето-

¹ Государственная фармакопея Российской Федерации. XV издание. Доступно по: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/?ysclid=me73e8h266822507633>. Ссылка активна на 11.11.2023.

дом потенциометрии с использованием лабораторного рН-метра И-160 МИ («Измерительная техника», Россия). Для калибровки прибора использовали стандартные буферные растворы (ОФС.1.2.1.0004 «Ионометрия»). Температура во время измерения составляла 23 ± 2 °С. Комбинированный электрод помещали в фильтрат, измеряли рН, затем также измеряли рН фильтратов через 3 и 6 мес. после ускоренного старения.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Состав и технология изготовления гелей

Изготовлены 6 образцов геля с ТДС МД по 50 г различного состава. В качестве полимеров-гелеобразователей использовались разрешенные в соответствии с Перечнем вспомогательных веществ, используемых при производстве лекарственных средств ЕАЭС, синтетические полимеры – карбопол-21 и аммония метакрилата сополимер, полусинтетические полимеры – ГЭЦ и гипромеллозы фталат, а также природные полимеры – ксантановая камедь и альгинат натрия. Выбор данных полимеров основан на их экономичности и безопасности, а также распространенности на фармацевтическом рынке. Выбранная концентрация МД (1 %) соответствует концентрации в промышленных ЛП, представленных на российском фармацевтическом рынке. Особенность технологии получения всех образцов гелей заключается в предварительном изготовлении коллоидного раствора ТДС путем внесения МД в ПЭГ и последующем введении ТДС в матрицу полимера-гелеобразователя. Данный технологический прием позволяет сохранять коллоидный размер частиц АФС МД в структуре ПЭГ и в матрице полимера-гелеобразователя, а также препятствует сближению частиц МД в геле, образованию крупных агрегатов МД с последующей потерей агрегативной и седиментационной устойчивости полученной МЛФ. Составы разработанных гелей представлены в таблице 1.

Технология получения ТДС с МД для всех разработанных образцов гелей, а также уже готовых МЛФ имеет сходные стадии. Основное отличие заключается в выборе вида используемого полимера-гелеобразователя. При получении геля на основе ограниченно набухающего карбопола-21 дополнительной является стадия нейтрализации полимера путем введения в раствор натрия гидроксида (концентрация раствора NaOH – 50 %).

Результаты определения размера частиц твердой дисперсии

Измерение частиц ТДС МД+ПЭГ проводили методом динамического рассеяния света. По результатам исследования средний размер частиц МД в ПЭГ равен 12 нм, что свойственно коллоидным системам [8]. Таким образом, полученная ТДС является коллоидным раствором.

Таблица 1. Разработанные составы гелей с метронидазолом (50 г)

Table 1. Developed gels with metronidazole (50 g)

Ингредиент Ingredient	Образец 1 Sample 1	Образец 2 Sample 2	Образец 3 Sample 3	Образец 4 Sample 4	Образец 5 Sample 5	Образец 6 Sample 6
Метронидазол Metronidazole	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50
Полиэтиленгликоль-400 Polyethylene glycol-400	12,50	12,50	12,50	12,50	12,50	12,50
Этилендиаминтетрауксусная кислота Ethylenediaminetetraacetic acid	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15
Карбопол-21 Carbopol-21	1,00	–	–	–	–	–
Аммония метакрилата сополимер Ammonio Methacrylate Copolymer	–	–	–	0,50	–	–
Гидроксиэтилцеллюлоза Hydroxyethylcellulose	–	1,00	–	–	–	–
Гипромеллозы фталат Hypromellose phthalate	–	–	–	–	1,00	–
Ксантановая камедь Xanthan gum	–	–	–	–	–	1,00
Альгинат натрия Sodium alginate	–	–	1,00	–	–	–
Натрия гидроксид Sodium hydroxide	0,06	–	–	–	–	–
Вода очищенная Purified water	35,29	35,35	35,35	35,35	35,35	35,35
Натрия бензоат Sodium Benzoate	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50

Общая технологическая схема получения образцов гелей

ВР 1. Санитарная подготовка производства. Осуществляют очистку воздуха и воды, подготавливают дезинфицирующие растворы для санитарной обработки помещения. Подготавливают персонал, спецодежду и необходимое оборудование.

ВР 2. Подготовка сырья. Отвешивают действующие субстанции и вспомогательные компоненты.

ТП 3. Приготовление основы геля. Отмеренное количество ЭДТА и полимера заливают необходимым количеством воды очищенной, перемешивают с помощью верхнеприводной мешалки (Ultra-turraх, 1000 об/мин) при температуре 25 ± 2 °С до полного растворения (аммония метакрилата сополимер, ГЭЦ, гипромеллозы фталат, ксантановая камедь, альгинат натрия). В случае использования карбопола-21 перемешивание проводят до равномерного набухания полимера с последующей нейтрализацией гидроксидом натрия (концентрация раствора NaOH – 50 %).

ТП 4. Приготовление ТДС МД. Включает: растворение МД в ПЭГ. Отвешенное количество МД добавляют к заранее отмеренному количеству ПЭГ. Полученную ТДС нагревают в термостойчивом хими-

ческом стакане на водяной бане 40 ± 2 °С при постоянном перемешивании на магнитной мешалке (200 об/мин) до полного смешения АФС и получения коллоидного раствора.

ТП 5. Приготовление геля. ТДС МД добавляют к раствору ЭДТА, перемешивают на магнитной мешалке (200 об/мин). Далее смесь добавляют к полученной основе геля, затем с помощью турбинной мешалки (Ultra-turraх, 1500 об/мин) перемешивают до получения однородного геля.

ТП 6. Добавление консерванта. Отвешенное количество натрия бензоата растворяют в полученном геле.

УМО 7. Упаковка, маркировка и фасовка. Изготовленный гель фасуют в алюминиевые тубы (ТУ-64-7-678-90) по 30 г с внутренним лакированным покрытием на основе клея БФ-2 (ГОСТ 12-172-74).

В процессе изготовления образцов гелей №№ 4, 5, 6 выявлена физико-химическая несовместимость (коллоидная нестабильность, кристаллизация) ТДС МД с аммония метакрилата сополимером, гипромеллозы фталатом и ксантановой камедью соответственно. Для дальнейшего изучения выбраны образцы изготовленных гелей №№ 1, 2, 3.

Тест высвобождения *in vitro*

Результаты диализа МД из образцов МЛФ через полупроницаемую мембрану отражены на рисунке 1.

Установлено, что наличие в изучаемых образцах гелей полимеров-гелеобразователей различной природы повышает высвобождение АФС в диализную среду. Выявлено, что гели, изготовленные с применением карбопола Ультрез-21, ГЭЦ и альгината натрия, имеют различную степень высвобождения по сравнению с образцами промышленного производства. Максимум высвобождения АФС у образцов изготовленных гелей №№ 1 и 2 приходится на 5-й час, а у образца № 3 – на 4-й час. Наибольшей степенью высвобождения АФС в диализную среду среди промышленных образцов обладает образец сравнения А, максимум высвобождения АФС приходится на 5-й час. Но, несмотря на это, по сравнению с образцом А из образца изготовленного геля № 1 высвобождение АФС увеличилось в 1,3 раза, из геля № 2 – в 1,76 раза, из геля № 3 – в 1,78 раза. Данное различие в максимумах на кривых объясняется использованием в составах гелей разных по своей природе полимеров-гелеобразователей. Во всех промышленных препаратах сравнения был использован один и тот же полимер синтетического происхождения – карбомер.

Важно также отметить, что скорость высвобождения АФС в диализную среду всех разработанных образцов выше, чем у промышленных МЛФ. Наибольшую скорость высвобождения АФС за первый час

из промышленных образцов демонстрирует образец А. По сравнению с образцом А скорость высвобождения МД из образца изготовленного геля № 1 выше в 1,6 раза, образца № 2 – в 1,2 раза, образца № 3 – в 2,3 раза.

Результаты микрористаллоскопического анализа

При микроскопическом исследовании промышленных и исследуемых образцов гелей выявлена тенденция к снижению кристалличности и размера частиц МД. На рисунке 2. (образцы 1, 2) представлена субстанция МД в вазелине. Наблюдается скопление довольно крупных прямоугольных и квадратных кристаллов прозрачного цвета приблизительно равной формы и равного размера. Разработанные образцы гелей № 1, 2 и 3 (рисунок 2, образцы 3, 4, 5) представляют собой однородную прозрачную массу без выраженной внутренней структуры. Характерные для МД кристаллы практически или полностью отсутствуют. У промышленных образцов А, В и С (рисунок 2, образцы 6, 7 и 8 соответственно) наблюдается наличие кристаллов различной формы [2].

Полученные данные микрористаллоскопии демонстрируют эффект включения ТДС МД в матрицу полимера с образованием однородной системы, а также влияние полимера на сохранение коллоидного размера частиц АФС в изготовленных МЛФ за счет своей сетчатой структуры.

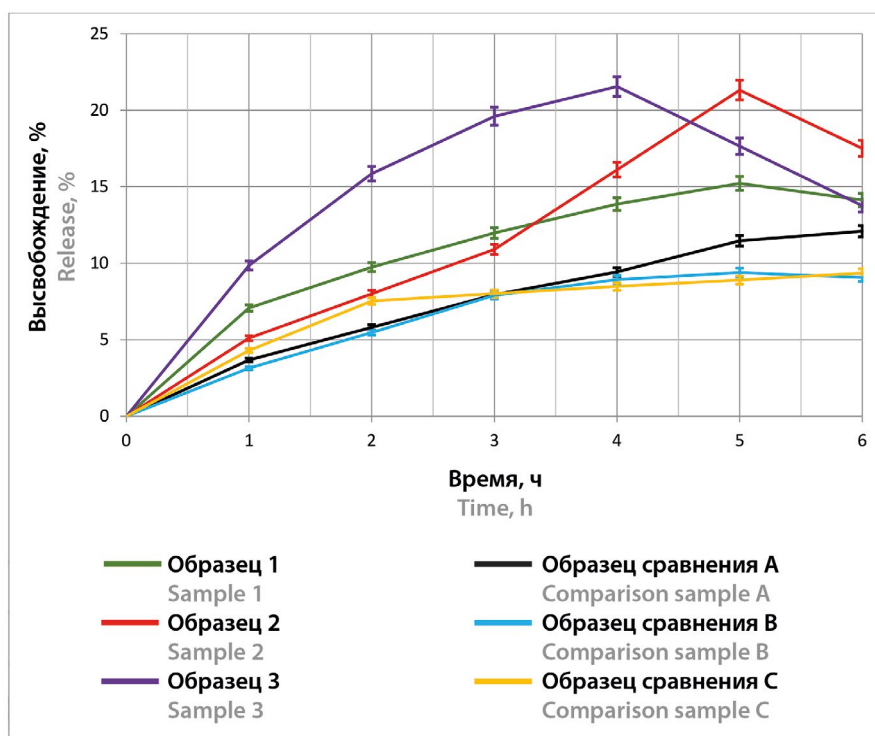


Рисунок 1. Кривые высвобождения метронидазола из мягких лекарственных форм

Figure 1. Release of metronidazole from soft dosage forms

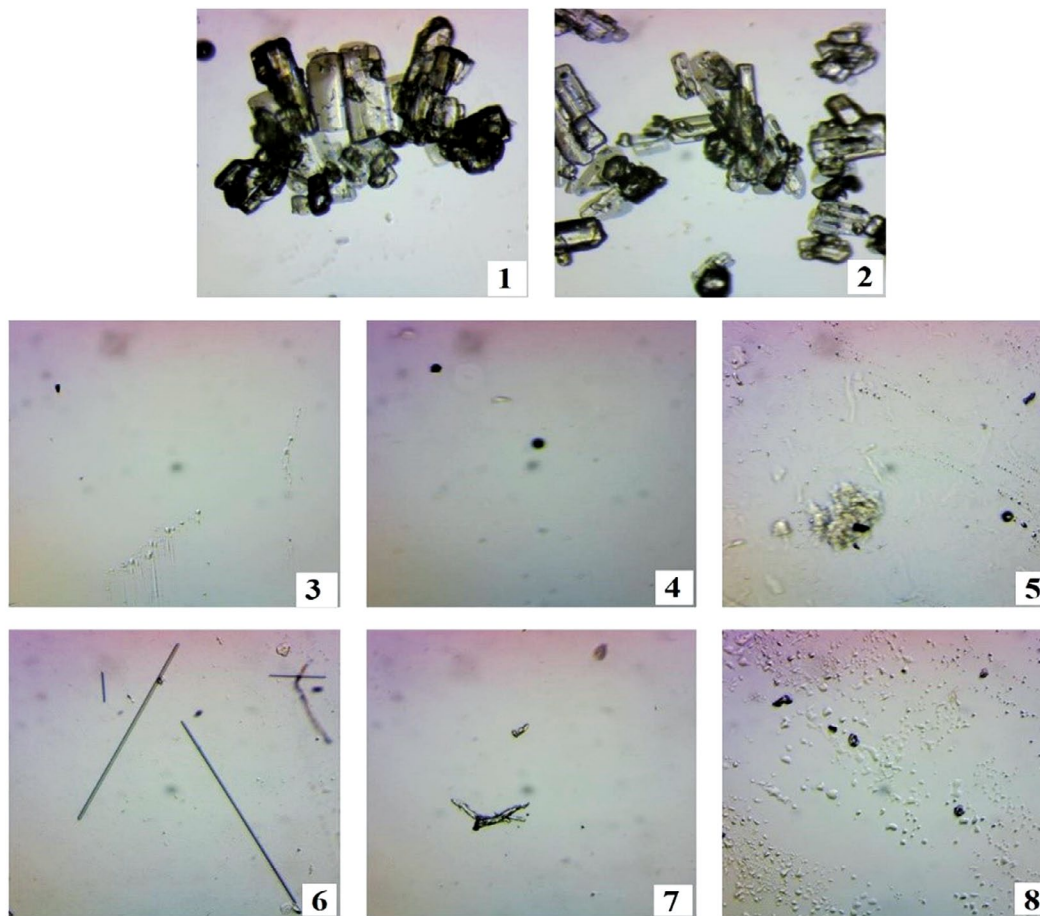


Рисунок 2. Результаты микрокристаллоскопического анализа исследуемых и промышленных образцов.

1, 2 – субстанция метронидазола в вазелине; 3 – образец 1 – изготовленный гель на основе карбопола-21; 4 – образец 2 – изготовленный гель на основе гидроксиэтилцеллюлозы; 5 – образец 3 – изготовленный гель на основе альгината натрия; 6 – образец сравнения А – промышленный образец А; 7 – образец сравнения В – промышленный образец В; 8 – образец сравнения С – промышленный образец С

Figure 3. Results of microcrystalloscopic analysis.

1, 2 – substance of metronidazole in vaseline; 3 – sample 1 – manufactured gel based on carbopol-21; 4 – sample 2 – manufactured gel based on hydroxyethyl cellulose; 5 – sample 3 – prepared gel based on sodium alginate; 6 – comparison sample A – industrial design A; 7 – comparison sample B – industrial design B; 8 – comparison sample C – industrial design C

Результаты изучения показателей стабильности (определяется ККС) и сроков годности исследуемых и промышленных образцов при ускоренном старении отражены в таблицах 2 и 3.

Диапазоны удовлетворительных значений ККС образцов гелей определены экспериментально. В образцах гелей МД с значениями ККС более 0,6 наблюдался выраженный синерезис. Так, в образце 3 на основе альгината натрия в контрольной точке 6 мес. отмечалось расслоение и выделение твердой фазы. Значения ККС менее 0,2 соответствовали отсутствию видимых изменений в структуре МЛФ, наблюдающихся в процессе ускоренного старения. Таким образом, диапазон значений ККС от 0,2 до 0,59 определен как удовлетворительный, при котором видимого рас-

слоения гелей, а также выделения жидкой или твердой фазы из них не наблюдалось.

Исследуемые и промышленные образцы, за исключением 3-го образца, в контрольных точках представляли собой гомогенные прозрачные или полупрозрачные вязкопластичные гели от светло-желтого до белого цвета, рН которых входил в диапазон $6,20 \pm 0,50$. Образец 3, изготовленный на основе альгината натрия, в контрольной точке 6 мес. представлял собой гель оранжевого цвета и имел относительно других образцов завышенный показатель $pH = 7,10 \pm 0,5$. Такое явление возможно в результате окислительно-восстановительных реакций, происходящих в продукте в результате хранения. В связи с этим у образца 3 срок годности будет меньше, чем у всех остальных изучаемых образцов.

Таблица 2. Показатели агрегативной устойчивости гелей в процессе хранения (при ускоренном старении)

Table 2. Indicators of the aggregative stability of gels during storage (under accelerated aging)

Хранение, мес. Storage, months	Значение кинетического коэффициента The value of the kinetic coefficient					
	Гель 1 Gel 1	Гель 2 Gel 2	Гель 3 Gel 3	Гель А Gel A	Гель В Gel B	Гель С Gel C
0	0	0	0	0	0	0
3	0	0	0,2	0	0,1	0,1
6	0,1	0,3	0,6	0,2	0,4	0,5

Таблица 3. Показатели pH водных вытяжек гелей в процессе хранения (при ускоренном старении)

Table 3. pH values of aqueous extracts of gels during storage (under accelerated aging)

Хранение, мес. Storage, months	Значение pH pH value					
	Гель 1 Gel 1	Гель 2 Gel 2	Гель 3 Gel 3	Гель А Gel A	Гель В Gel B	Гель С Gel C
0	5,97 ± 0,50	6,19 ± 0,50	6,35 ± 0,50	5,74 ± 0,50	6,10 ± 0,50	6,62 ± 0,50
3	6,05 ± 0,50	6,24 ± 0,50	6,48 ± 0,50	5,96 ± 0,50	6,15 ± 0,50	6,65 ± 0,50
6	6,21 ± 0,50	6,28 ± 0,50	7,10 ± 0,50	5,98 ± 0,50	6,33 ± 0,50	6,62 ± 0,50

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработаны составы и технология получения трех образцов гелей МД на основе полимеров-гелеобразователей различной химической природы с повышенной фармацевтической доступностью исследуемой АФС. Предварительное растворение метронидазола в полиэтиленгликоле-400 с последующим введением данной коллоидной системы в матрицу полимера-гелеобразователя способствует сохранению коллоидного состояния активной фармацевтической субстанции, что значительно улучшает ее растворимость в водной среде. Так, при проведении диализа через полупроницаемую мембрану установлено, что степень и скорость высвобождения метронидазола в диализную среду из разработанных образцов не уступают таковым параметрам промышленных образцов и в отдельных случаях даже превышают их. Данные микрокристаллографии подтверждают сохранение метронидазола в изготовленных гелях в тонкодисперсном состоянии. Результаты изучения сроков годности свидетельствуют о коллоидной стабильности и сохранении постоянства диапазонов pH образцов на основе карбопола Ультрез-21 и гидроксиэтилцеллюлозы на протяжении всего срока ускоренного старения. Образец на основе альгината натрия имеет удовлетворительную коллоидную стабильность и показатель pH в контрольной точке 3 месяца ускоренного старения, что соответствует 1 году естественного хранения.

Таким образом, применение метода создания твердых дисперсных систем метронидазола с последующим их введением в основу полимера-гелеобра-

зователя является перспективным для повышения фармацевтической доступности и, как следствие, для улучшения биодоступности труднорастворимого в воде метронидазола.

ЛИТЕРАТУРА

1. Автина Н. В. Разработка состава и технологии аппликационной лекарственной формы антимикотического и антибактериального действия. *Polish Journal of Science*. 2021;44–1(44):18–19.
2. Болдина М. С., Грих В. В., Краснюк И. И. Изучение влияния полимеров различной природы на микрокристаллоскопическую картину производного имидазола в мягких лекарственных формах. В сб.: Современная медицина: новые подходы и актуальные исследования по материалам XLVIII Международной научно-практической конференции. 2021.
3. Краснюк (мл.) И. И., Беляцкая А. В., Краснюк И. И., Степанова О. И., Кузьменко А. Н., Луценко С. В., Касимовская Н. А., Матюшин А. А., Мазяркин Е. В., Воробьев А. Н., Нестеренко Е. П. Влияние полимеров на физико-химические свойства бензонала в твердых дисперсиях. *Вестник Московского университета. Серия 2: Химия*. 2021;62(1):44–48.
4. Беляцкая А. В., Кашликова И. М., Елагина А. О., Краснюк (мл.) И. И., Краснюк И. И., Степанова О. И. Нитрофураны для наружного применения. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2019;8(2):38–47. DOI: 10.33380/2305-2066-2019-8-2-38-47.
5. Краснюк И. И., Нарышкин С. Р., Краснюк И. И., Беляцкая А. В., Степанова О. И., Бобров И. С., Янкова В. Г., Рау Д. В., Воробьев А. Н. Влияние твердых дисперсий на растворимость метронидазола. *Фармация и фармакология*. 2021;9(3):195–204. DOI: 10.19163/2307-9266-2021-9-3-195-204.

6. Грих В. В. Разработка лекарственных форм нифедипина с применением твердых дисперсий. Дис. ... канд. фарм. наук. Москва. 2018. Доступно по: <https://www.dissercat.com/content/razrabotka-lekarstvennykh-form-nifedipina-s-primeneniem-tverdykh-dispersii>. Ссылка активна на 29.04.2025.
7. Грих В. В., Краснюк (мл.) И. И., Степанова О. И., Беляцкая А. В., Краснюк И. И., Тарасов В. В., Козин Д. А., Нестеренко Е. П. Разработка мягких лекарственных форм, содержащих твердые дисперсии. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2018;1:36–38.
8. Дерябин В. А., Фарафонтובה Е. П. Физическая химия дисперсных систем: учебное пособие. Екатеринбург: Изд-во Урал. ун-та; 2015. 88 с.
9. Кашликова И. М. Разработка состава и технологии мягких лекарственных форм производных нитрофурана. Дис. ... канд. фарм. наук. Москва. 2020. Доступно по: <https://www.dissercat.com/content/razrabotka-sostava-i-tekhnologii-myagkikh-lekarstvennykh-form-proizvodnykh-nitrofurana>. Ссылка активна на 29.04.2025.
10. Кочеровец В. И. Актуальные вопросы теории и практики применения топических препаратов метронидазола в дерматологии. *Антибиотики и Химиотерапия*. 2019;64(7–8):38–43. DOI: 10.24411/0235-2990-2019-100043.
11. Краснюк (мл.) И. И., Нарышкин С. Р., Беляцкая А. В., Тарасов В. В., Степанова О. И., Краснюк И. И., Грих В. В., Овсянникова Л. В., Мазыркин Е. В., Воробьев А. Н. Метронидазол – 60 лет применения. *Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация*. 2020;1:81–90.
12. Силаева С. Ю., Беленова А. С., Сливкин А. И., Чупандина Е. Е., Нарышкин С. Р., Краснюк (мл.) И. И., Краснюк И. И. Применение твердых дисперсных систем в фармации. *Конденсированные среды и межфазные границы*. 2020;22(2):173–181. DOI: 10.17308/kcmf.2020.22/2820.
13. Беляцкая А. В., Кашликова И. М., Краснюк (мл.) И. И., Краснюк И. И., Степанова О. И., Воробьев А. Н. Разработка состава и технологии геля с твердой дисперсией нитрофурана. *Химико-фармацевтический журнал*. 2019;53(10):55–58. DOI: 10.30906/0023-1134-2019-53-10-55-58.
14. Елагина А. О., Беляцкая А. В., Краснюк (мл.) И. И., Краснюк И. И., Степанова О. И., Воробьев А. Н., Фатеева Т. В. Разработка шипучих гранул с твердой дисперсией фуразолидона. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2022;11(1):75–81. DOI: 10.33380/2305-2066-2022-11-1-75-81.
15. Bhalani D. V., Nutan B., Kumar A., Singh Chandel A. K. Bioavailability Enhancement Techniques for Poorly Aqueous Soluble Drugs and Therapeutics. *Biomedicines*. 2022;10(9):2055. DOI: 10.3390/biomedicines10092055.
16. Kumari L., Choudhari Y., Patel P., Gupta G. D., Singh D., Rosenholm J. M., Bansal K. K., Kurmi B. D. Advancement in Solubilization Approaches: A Step towards Bioavailability Enhancement of Poorly Soluble Drugs. *Life*. 2023;13(5):1099. DOI: 10.3390/life13051099.
17. Patel K., Shah S., Patel J. Solid dispersion technology as a formulation strategy for the fabrication of modified release dosage forms: A comprehensive review. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2022;30(1):165–189. DOI: 10.1007/s40199-022-00440-0.
18. Tran T. T. D., Tran P. H. L. Molecular Interactions in Solid Dispersions of Poorly Water-Soluble Drugs. *Pharmaceutics*. 2020;12(8):745. DOI: 10.3390/pharmaceutics12080745.
19. Tran P., Pyo Y.-C., Kim D.-H., Lee S.-E., Kim J.-K., Park J.-S. Overview of the Manufacturing Methods of Solid Dispersion Technology for Improving the Solubility of Poorly Water-Soluble Drugs and Application to Anticancer Drugs. *Pharmaceutics*. 2019;11(3):132. DOI: 10.3390/pharmaceutics11030132.

REFERENCES

1. Avtina N. V. Development of the composition and technology of an application dosage form with antifungal and antibacterial action. *Polish Journal of Science*. 2021;44–1(44):18–19. (In Russ.)
2. Boldina M. S., Grikh V. V., Krasnyuk I. I. Study of the influence of polymers of various natures on the microcrystallographic pattern of an imidazole derivative in soft dosage forms. In: *Modern Medicine: New Approaches and Current Research Based on the Proceedings of the XLVIII International Scientific and Practical Conference*. 2021. (In Russ.)
3. Krasnyuk (jr.) I. I., Beliatskaya A. V., Krasnyuk I. I., Stepanova O. I., Kuzmenko A. N., Lucenko S. V., Kasimovskaya N. A., matyushin A. A., Mazyarkin E. V., Vorob'yov A. N., Nesterenko E. P. Effect of polymers on the physical and chemical properties of benzonal in solid dispersions. *Moscow University Bulletin. Series 2. Chemistry*. 2021;62(1):44–48. (In Russ.)
4. Beliatskaya A. V., Kashlikova I. M., Elagina A. O., Krasnyuk (jr.) I. I., Krasnyuk I. I., Stepanova O. I. Nitrofurans for External Use (Review). *Drug development & registration*. 2019;8(2):38–47. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2019-8-2-38-47.
5. Krasnyuk (jr.) I. I., Naryshkin S. R., Krasnyuk I. I., Belyatskaya A. V., Stepanova O. I., Bobrov I. S., Yankova V. G., Rau J. V., Vorobiev A. N. Effect of solid dispersions on the solubility of metronidazole. *Pharmacy & Pharmacology*. 2021;9(3):195–204. DOI: 10.19163/2307-9266-2021-9-3-195-204.
6. Grikh V. V. Development of dosage forms of nifedipine using solid dispersions. [Dissertation.] Moscow. 2018. Available at: <https://www.dissercat.com/content/razrabotka-lekarstvennykh-form-nifedipina-s-primeneniem-tverdykh-dispersii>. Accessed: 29.04.2025. (In Russ.)
7. Grih V. V., Krasnyuk (jr.) I. I., Stepanova O. I., Belyatskaya A. V., Krasnyuk I. I., Tarasov V. V., Kozin D. A., Nesterenko E. P. Development of producing soft medicinal forms containing solid dispersion. *Drug development & registration*. 2018;(1):36–38. (In Russ.)
8. Deryabin V. A., Farafontובה E. P. Physical chemistry of dispersed systems: a tutorial. Ekaterinburg: Izdatelstvo Uralskogo universiteta; 2015. 88 p. (In Russ.)
9. Kashlikova I. M. Development of the composition and technology of soft dosage forms of nitrofurans derivatives. [Dissertation.] Moscow. 2020. Available at: <https://www.dissercat.com/content/razrabotka-sostava-i-tekhnologii-myagkikh-lekarstvennykh-form-proizvodnykh-nitrofurana>. Accessed: 29.04.2025. (In Russ.)
10. Kocherovets V. I. Theory and Practice of the Use of Metronidazole Topical Preparations in Dermatology. *Antibio-*

- tics and Chemotherapy*. 2019;64(7–8):38–43. (In Russ.) DOI: 10.24411/0235-2990-2019-100043.
11. Krasnyuk (ml.) I. I., Naryshkin S. R., Belyackaya A. V., Tarasov V. V., Stepanova O. I., Krasnyuk I. I., Grih V. V., Ovsyanikova L. V., Mazyarkin E. V., Vorob'yov A. N. Metronidazole – 60 years of use. *Bulletin of Voronezh State University. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy*. 2020;1:81–90.
 12. Silaeva S. Y., Belenova A. S., Slivkin A. I., Chupandina E. E., Naryshkin S. R., Krasnyuk (Jr.) I. I., Krasnyuk I. I. Use of Solid Dispersion Systems in Pharmacy. *Condensed Matter and Interphases*. 2020;22(2):173–181. DOI: 10.17308/kcmf.2020.22/2820.
 13. Belyatskaya A. V., Kashlikova I. M., Krasnyuk (Jr.) I. I., Krasnyuk I. I., Stepanova O. I., Vorob'ev A. N. Development of composition and production technology of gels containing solid dispersion of nitrofurazone. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2019;53(10):55–58. DOI: 10.30906/0023-1134-2019-53-10-55-58.
 14. Elagina A. O., Beliatskaya A. V., Krasnyuk (Jr.) I. I., Krasnyuk I. I., Stepanova O. I., Vorob'yov A. N., Fateeva T. V. Development of Effervescent Granules with Solid Dispersion of Furazolidone. *Drug development & registration*. 2022;11(1):75–81. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2022-11-1-75-81.
 15. Bhalani D. V., Nutan B., Kumar A., Singh Chandel A. K. Bioavailability Enhancement Techniques for Poorly Aqueous Soluble Drugs and Therapeutics. *Biomedicines*. 2022;10(9):2055. DOI: 10.3390/biomedicines10092055.
 16. Kumari L., Choudhari Y., Patel P., Gupta G. D., Singh D., Rosenholm J. M., Bansal K. K., Kurmi B. D. Advancement in Solubilization Approaches: A Step towards Bioavailability Enhancement of Poorly Soluble Drugs. *Life*. 2023;13(5):1099. DOI: 10.3390/life13051099.
 17. Patel K., Shah S., Patel J. Solid dispersion technology as a formulation strategy for the fabrication of modified release dosage forms: A comprehensive review. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2022;30(1):165–189. DOI: 10.1007/s40199-022-00440-0.
 18. Tran T. T. D., Tran P. H. L. Molecular Interactions in Solid Dispersions of Poorly Water-Soluble Drugs. *Pharmaceutics*. 2020;12(8):745. DOI: 10.3390/pharmaceutics12080745.
 19. Tran P., Pyo Y.-C., Kim D.-H., Lee S.-E., Kim J.-K., Park J.-S. Overview of the Manufacturing Methods of Solid Dispersion Technology for Improving the Solubility of Poorly Water-Soluble Drugs and Application to Anticancer Drugs. *Pharmaceutics*. 2019;11(3):132. DOI: 10.3390/pharmaceutics11030132.