

ОБҐРУНТУВАННЯ ОПТИМАЛЬНИХ КОНЦЕНТРАЦІЙ АКТИВНИХ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ІНГРЕДІЄНТІВ У КОМБІНОВАНИХ М'ЯКИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМАХ ДЛЯ ЗОВНІШНЬОГО ЗАСТОСУВАННЯ АНТИМІКОТИЧНОЇ ДІЇ

Ключові слова: 2-меркаптобензтіазол, хінозол, мазь, протигрибкова активність

V. V. LUC, Y. L. KOLICHEVA, V. V. GLADISHEV, A. P. LISYANSKA

Zaporizhzhia State Medical University

BASIS OF OPTIMAL CONCENTRATION OF ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENTS IN COMBDRUGS FOR EXTERNAL USE WITH ANTIMYCOTIC ACTIVITY

Key words: 2-mercaptobenzthiazol, chinazol, ointment, antimycotic activity

Мікози стоп нині є грибковою патологією, що найчастіше трапляється, з якою стикаються до 70% жителів нашої планети [1].

Якщо раніше термін «мікоз стоп» зазвичай застосовували для опису грибкового ураження підошов і міжпальцевих проміжків стоп, то в сучасній літературі до цієї патології відносять мікотичні інвазії не лише шкіри стоп, але і нігтів [2]. Основним методом фармакотерапії мікозів стоп являється топічне застосування антифунгальних препаратів у відповідних лікарських формах. Також з урахуванням частоті наявності мікстинфекцій бажана наявність у цих лікарських засобів антибактеріальної дії [3].

До специфічних лікарських форм для терапії оніхомікозу слід віднести лаки для нігтів. Їхня головна перевага полягає в можливості терапії грибкової інвазії нігтьових пластинок без їх видалення. Їх хороша переносимість забезпечує можливість тривалого лікування до повного клінічного і мікологічного одужання у пацієнтів з супутньою патологією (нефропатія, гепатит, цукровий діабет), одержуючих інші фармакотерапевтичні засоби, у літніх людей, особливо у разі порушення мікроциркуляції в нігтьових фалангах, оклюзивному ураженні периферичних артерій, полінейропатії. Проте терапія оніхомікозів антимікотичними лаками досить ефективна тільки у разі лікування поверхневої білої і дистально-латеральної форм оніхомікозу, причому лише у тому випадку, коли уражено менше 1/3 нігтьової пластинки. Також їх широке застосування обмежує тривалість застосування (від 6 місяців до 1 року) і висока затратність терапії [4].

У зв'язку з вищезазначеним видається раціональним створення специфічної м'якої лікарської форми для терапії оніхомікозів без видалення нігтьової пластинки, що дасть змогу поєднувати високу ефективність лікарських речовин навіть за ураження нігтьового ложа, розумну тривалість лікування і його економічну доступність [5].

Серед м'яких лікарських форм для терапії мікозів шкіри стоп, зареєстрованих в Україні, власне мазі становлять близько 15%, гелі – 18%, решта – креми. Це пов'язано з тим, що креми окрім власне протигрибкової дії здійснюють живлення і пом'якшення епідермісу шкіри стоп, надають її роговому шару еластичність і м'якість. При цьому у пацієнтів зменшується почуття стягання шкіри, сухості і печіння [6]. В основному як біологічно активні речовини в цих лікарських засобах використовують похідні

імідазолу і триазолу, тербінафін, комплекс ундециленової кислоти і її цинкової солі [7]. Вітчизняні фармакотерапевтичні засоби для лікування дерматомікозів і, зокрема, грибкових уражень шкірних покривів стопи і міжпальцевих складок представлені виключно генериками клотримазолу (4 препарати), міконазолу (2 препарати), еконазолу (1 препарат), кетоконазолу (3 препарати) і біфоназолу (1 препарат) [8].

Ефективні ж вітчизняні препарати для терапії грибкових уражень нігтів відсутні зовсім. Та й арсенал імпортованих лікарських засобів для топічного лікування цієї патології надзвичайно мізерний (всього декілька найменувань). Водночас ці лікарські засоби за дуже незначного рівня специфічної дії мають ціну, яка робить їх малодоступними для населення України. Пероральне ж лікування оніхомікозу також украй витратне і часто призводить до вияву небажаних ефектів від тривалого застосування похідних імідазолу і триазолу відносно життєво важливих органів і систем організму пацієнтів [9].

У зв'язку з вищезазначеним, актуальним видається розроблення нових лікарських форм для зовнішнього застосування на основі доступної в нашій країні сировини і вітчизняних технологій.

Як біологічно активні речовини для оніхомікотичної пасти представляє інтерес пошук серед групи неспецифічних протигрибкових препаратів, яким притаманний широкий спектр протимікробної активності і неспецифічність механізму дії відносно клітини патогенних грибів. Представниками таких сполук є похідні дитіокарбамінової кислоти (2-меркаптобензтіазол) і 8-оксіхіноліна (хінозол, нітросолін). 2-меркаптобензтіазол (мебетізол) в експерименті має широкий спектр антибактеріальної і антифунгальної активності. Речовина практично нешкідлива, має гепатопротекторну дію. Хінозол (8-оксіхіноліна сульфат) використовують як антисептик в акушерсько-гінекологічній, стоматологічній, дерматовенерологічній і ЛОР практиці. Речовина нетоксична і не має подразливої, алергізуючої і сенсibiliзувальної дії. Особливо істотною є наявність у мекбетізолу і хінозолу вираженої специфічної активності відносно дерматоміцетів *T. rubrum* і *T. mentagrophytes*, які в 90% випадків є збудниками оніхомікозів, й інших патогенних грибів (*E. floccosum*, *M. canis*, *T. violareum*, *T. tonsurans*, *Candida*), які можуть брати участь у цьому патологічному процесі. Також важливим є те, що 2-меркаптобензтіазол і хінозол мають антибактеріальну дію відносно грампозитивних і грамотригативних бактерій, оскільки нерідко під час лікування оніхомікозів дерматологи стикаються з необхідністю фармакотерапії мікстинфекцій [10, 11].

Створення м'яких лікарських форм для топічного лікування уражень шкіри, міжпальцевих проміжків стоп і нігтьових пластинок із біологічно активними субстанціями з групи неспецифічних протигрибкових речовин (2-меркаптобензтіазол, хінозол) на основі вітчизняних технологій є актуальним для сучасної фармацевтичної і медичної науки. Успішна реалізація цього проекту дасть змогу запропонувати вітчизняній дерматології ефективні, комплаєнтні й доступні для широких верств населення України препарати для ефективного лікування мікозів стоп і створить реальну альтернативу імпортованим фармакотерапевтичним засобам.

Першою стадією досліджень по створенню м'яких лікарських форм антимікотичної дії є вивчення впливу концентрації активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) на протигрибкову активність фармакотерапевтичних засобів [12].

Метою цієї роботи є наукове обґрунтування концентрацій 2-меркаптобензтіазолу і хінозолу в мазевих композиціях для терапії мікозів стоп.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження по вивченню впливу концентрацій 2-меркаптобензтіазолу і хінозолу в м'яких лікарських формах для зовнішнього застосування здійснювали з використанням модельної композиції на основі натрій-карбоксиметилцелюлозного глі-

цегогелю. Відповідно до даних літератури про дозування АФІ, їхні фізико-хімічні властивості й технологічні особливості м'яких лікарських форм для зовнішнього застосування вивчали комбіновані мазі, що містять від 0 до 10% діючих речовин [13].

Дослідження по науковому обґрунтуванню концентрацій 2-меркаптобензтіазолу і хінозолу в мазевих композиціях виконували за планом двохфакторного дисперсійного аналізу з повторними спостереженнями [14].

Як параметр оптимізації обрали антимікотичну активність виготовлених експериментальних мазевих композицій, яку вивчали методом дифузії в агар [15] відносно грибів *Candida albicans* ATCC 885-653, що займають друге місце по частоті виникнення мікозів стоп після дерматофітів [16].

Результати дослідження та обговорення

Матриця планування і результати антимікотичної активності виготовлених експериментальних мазевих композицій, що містять комбінації різних концентрацій 2-меркаптобензтіазолу і хінозолу, подано в табл. 1.

Таблиця 1

Матриця планування і результати визначення антимікотичної активності (мм) відносно *Candida albicans* ATCC 885-653 мазевих композицій із різним вмістом 2-меркаптобензтіазолу і хінозолу

Фактор А (концентрація мебетізолу, %)	Фактор В (концентрація хінозолу, %)					Сума
	В ₁	В ₂	В ₃	В ₄	В ₅	
а ₁	<u>№1</u>	<u>№2</u>	<u>№3</u>	<u>№4</u>	<u>№5</u>	169
	0	11	14	13	17	
	0	11	14	14	17	
	<u>0</u>	<u>11</u>	<u>14</u>	<u>15</u>	<u>18</u>	
а ₂	0	33	42	42	52	250
	<u>№6</u>	<u>№7</u>	<u>№8</u>	<u>№9</u>	<u>№10</u>	
	12	15	14	19	22	
	12	15	14	19	23	
а ₃	<u>13</u>	<u>15</u>	<u>14</u>	<u>19</u>	<u>24</u>	278
	37	45	42	57	69	
	<u>№11</u>	<u>№12</u>	<u>№13</u>	<u>№14</u>	<u>№15</u>	
	15	17	16	20	22	
а ₄	15	17	17	20	23	300
	<u>15</u>	<u>18</u>	<u>17</u>	<u>21</u>	<u>25</u>	
	45	52	50	61	70	
	<u>№16</u>	<u>№17</u>	<u>№18</u>	<u>№19</u>	<u>№20</u>	
а ₅	16	16	19	21	25	332
	16	17	19	21	26	
	<u>18</u>	<u>18</u>	<u>20</u>	<u>21</u>	<u>27</u>	
	50	51	58	63	78	
а ₅	<u>№21</u>	<u>№22</u>	<u>№23</u>	<u>№24</u>	<u>№25</u>	332
	18	18	21	21	30	
	18	19	21	22	31	
	<u>18</u>	<u>19</u>	<u>21</u>	<u>23</u>	<u>32</u>	
Сума	54	56	63	66	93	1329
	186	237	255	289	362	
	186	237	255	289	362	
	186	237	255	289	362	

Примітка. Позначення чинників, які вивчали: А – концентрація 2-меркаптобензтіазолу: а₁ – 0%; а₂ – 1%; а₃ – 3%; а₄ – 5%; а₅ – 10%; В – концентрація хінозолу: в₁ – 0%; в₂ – 1%; в₃ – 3%; в₄ – 5%; в₅ – 10%.

У табл. 2 подано дисперсійний аналіз одержаних результатів.

Т а б л и ц я 2

Дисперсійний аналіз одержаних результатів визначення зон затримки росту мазевих композицій із різним вмістом 2-меркаптобензтіазолу і хінозолу відносно *Candida albicans* ATCC 885-653

Джерело мінливості	Число ступенів свободи	Сума квадратів	Середній квадрат	$F_{\text{експ}}$	$F_{\text{табл}}$
Фактор А	1021,39	4	255,35	532	2,55
Фактор В	1140,45	4	285,11	594	2,55
АВ-взаємодія	249,28	16	15,58	32,5	1,88
Помилка	24	50	0,48	–	
Загальна сума	25985	74	–	–	

Дисперсійний аналіз результатів показав значущий вплив концентрацій 2-меркаптобензтіазолу і хінозолу на антимікотичну активність мазевих композицій на модельній основі натрій-карбоксиметилцелюлозного гліцерогелю ($F_{\text{експ}} > F_{\text{табл}}$). При цьому вплив концентрації хінозолу дещо вищий, ніж концентрації мебетізолу.

На підставі отриманих даних складено ряд впливу вивчених чинників на антимікотичну активність мазевих композицій:

Фактор В > Фактор А > АВ-взаємодія.

Перевірка відмінності середніх результатів значущих чинників за допомогою множинного рангового критерію Дункана [14] дала змогу побудувати такі ряди переваги: по фактору А (концентрація 2-меркаптобензтіазолу) –

$a_5 10\% > a_4 5\% > a_3 3\% > a_2 1\% > a_1 0\%$;

по фактору В (концентрація хінозолу) –

$a_5 10\% > a_4 5\% > a_3 3\% > a_2 1\% > a_1 0\%$.

Таким чином, найбільш високий рівень антимікотичної активності забезпечує мацева композиція, що містить 10% 2-меркаптобензтіазолу і 10% хінозолу. Хоча вже комбінування АФІ в концентраціях 1% виявляє наявність дуже перспективної протигрибкової дії.

В и с н о в к и

1. Встановлено, що комбінування 2-меркаптобензтіазолу і хінозолу в м'яких лікарських формах для зовнішнього застосування дає змогу прогнозувати потенціювання їхньої дії під час топічної терапії мікозів. При цьому концентрації обох активних фармацевтичних інгредієнтів чинять значущий вплив на протигрибкову активність експериментальних мазевих композицій.

2. Виявлено, що найбільший вплив на протигрибкову активність мазевих композицій чинить концентрація в них хінозолу. При цьому концентрація 2-меркаптобензтіазолу і поєднане використання АФІ в лікарській формі також статистично значущо впливають на рівень антимікотичної дії м'яких лікарських форм.

3. Дисперсійний аналіз результатів досліджень свідчить, що оптимальний рівень специфічної активності мазей забезпечує композиціювання 10% 2-меркаптобензтіазолу і 10% хінозолу. Це дає змогу прогнозувати доцільність створення на базі поєднання цих активних фармацевтичних інгредієнтів м'якої лікарської форми для терапії оніхомікозів (пасти).

4. Результати антимікотичної активності мазей, що містять комбінації нижчих концентрацій вивчених неспецифічних протигрибкових речовин, дають змогу запропонувати їх для терапії грибкового ураження підшов і міжпальцевих проміжків стоп.

Список використаної літератури

1. Соколова Т. В., Малярчук Т. А., Газарян О. Л. Микозы стоп – эпидемиологическая проблема дерматологии // РМЖ. – 2014. – №8. – С. 571–576.
2. Королева Ж. В. Этиология, клиника и оптимизация терапии при микозе стоп // Укр. журн. дерматології, венерології, косметології. – 2013. – № 2 (49). – С. 171–175.
3. Соколова Т. В., Малярчук А. П., Малярчук Т. А. Результаты многоцентрового исследования по изучению поверхностных микозов кожи в регионах Российской Федерации и оценке эффективности их лечения сертаконазолом // Клини. дерматология и венерология. – 2013. – № 5. – С. 28–38.
4. Лыкова С. Г. Микоз стоп: лечить или не лечить ногтевые пластинки? // Там же. – 2013. – № 1. – С. 91–94.
5. Проценко Т. В., Проценко О. А. Опыт лечения онихомикоза // Укр. журн. дерматології, венерології, косметології. – 2013. – № 3 (50). – С. 112–115.
6. Мурзина Э. А. Микозы стоп: диагностика и лечение // Ліки України. – 2012. – № 1–2 (9–10). – С. 16–19.
7. Власенко І. О., Дуллах А., Давтян Л. Л. Вивчення асортименту лікарських засобів для місцевого лікування грибкових уражень, що ускладнені кератозом // Фармац. журн. – 2013. – № 6. – С. 15–20.
8. Компендиум 2016 – лекарственные препараты / Под ред. В. Н. Коваленко. – К.: Морион, 2016. – 2573 с.
9. Демецкая А. В фокусе: противогрибковые средства // Фармацевт Практик. – 2015. – № 7–8. – С. 32–33.
10. Яковлев А. Б. Эпидермальные микозы кожи в практике дерматолога // Лечащий врач. – 2012. – № 5. – С. 53–55.
11. Федотов В. П., Макаручук А. А. Актуальные проблемы кандидоза / Клини. лекции по дерматовенерологии и косметологии: учеб. пособие для студентов высш. учеб. заведений, рек. ЦМК по высш. мед. образованию МЗ Украины. Протокол № 2 от 04. 06. 2013 г. Т. 2. / Под ред. В. П. Федотова, О. І. Макаручука – Запоріжжя: Промсвіта, 2013. – С. 241–278. ISBN 978-966-653-353-4 [Электронный ресурс].
12. Стоякова И. В., Люцко В. В. Лекарственные средства в практике дерматолога // Совр. Пробл. здравоохранения и медицинской статистики. – 2015. – № 4. – С. 2–18.
13. Салей О. А., Дюдюн А. Д., Гладисhev В. В., Луць В. В. Ефективність комплексного, комбінованого лікування хворих на онихомікоз // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. – 2014. – № 1–4. – С. 186–191.
14. Грошовий Т. А., Марценюк В. П., Кучеренко Л. І. та ін. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації. – Тернопіль: ТДМУ, 2008. – 368 с.
15. Рудакова Ю. Г., Папаяни О. И., Попова О. И. Изучение антимикробного действия извлечений из травы дубровника белого *Teucrium Polium (Lamiaceae)* // Фармация и фармакология. – 2014. – № 3. – С. 41–43.
16. Веселов А. В., Хонрает К. Новый подход к топической терапии онихомикозов // Клини. микробиол. антимикроб. химиотер. – 2013. – Т. 15, № 1. – С. 23–34.

Надійшла до редакції 11 серпня 2017 року.

В. В. Луць, Н. Л. Колычева, В. В. Гладышев, А. П. Лисянская

Запорожский государственный медицинский университет

ОБОСНОВАНИЕ ОПТИМАЛЬНЫХ КОНЦЕНТРАЦИЙ АКТИВНЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ИНГРЕДИЕНТОВ В КОМБИНИРОВАННЫХ МЯГКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМАХ ДЛЯ НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ АНТИМИКОТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ

Ключевые слова: 2-меркаптобензтиазол, хинозол, мазь, противогрибковая активность

А Н Н О Т А Ц И Я

Проведенный анализ состояния современных возможностей фармакотерапии микозов стоп показал, что создание мягких лекарственных форм для топического лечения поражений кожи, межпальцевых промежутков стоп и ногтевых пластинок с биологически активными субстанциями из группы неспецифических противогрибковых веществ (2-меркаптобензтиазол, хинозол) на основе отечественных технологий является актуальным для современной фармацевтической и медицинской науки. Успешная реализация этого проекта позволит предложить отечественной дерматологии эффективные, комплаентные и доступные для широких слоев населения Украины препараты для эффективной терапии микозов стоп и создаст реальную альтернативу импортным фармакотерапевтическим средствам.

Целью настоящих исследований является научное обоснование концентраций 2-меркаптобензтиазола и хинозола в мазевых композициях для терапии микозов стоп.

Исследования эффективности модельных композиций на основе натрий-карбоксиметилцеллюлозного глицерогеля, содержащих комбинации мебетизола и хинозола в концентрациях от 0 до 10% осуществляли методом двухслойных агаровых пластинок по отношению к *Candida albicans* ATCC 885-653 в соответствии с математической моделью двухфакторного эксперимента.

Установлено, что комбинирование 2-меркаптобензтиазола и хинозола в мягких лекарственных формах для наружного применения позволяет прогнозировать потенцирование их действия при топической терапии микозов. При этом концентрации обоих активных фармацевтических ингредиентов оказывают значимое влияние на противогрибковую активность экспериментальных мазевых композиций. Установлено, что наибольшее влияние на противогрибковую активность мазевых композиций оказывает концентрация в них хинозола. При этом концентрация 2-меркаптобензтиазола и сочетанное использование АФИ в лекарственной форме также статистически значимо влияют на уровень антимикотического действия мягких лекарственных форм. Дисперсионный анализ результатов исследований показал, что оптимальный уровень специфической активности мазей обеспечивает композиционирование 10% 2-меркаптобензтиазола и 10% хинозола. Это позволяет прогнозировать целесообразность создания на базе этого сочетания активных фармацевтических ингредиентов мягкой лекарственной формы для терапии онихомикозов (пасты).

Результаты антимикотической активности мазей, содержащих комбинации более низких концентраций изученных неспецифических противогрибковых веществ, позволяют предложить их для терапии грибковых поражений подошв и межпальцевых промежутков стоп.

V. V. Luc, Y. L. Kolicheva, V. V. Gladishev, A. P. Lisyanskaya
Zaporizhzhia State Medical University

BASIS OF OPTIMAL CONCENTRATION OF ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENTS IN COMBDRUGS FOR EXTERNAL USE WITH ANTIMYCOTIC ACTIVITY

Key words: 2-mercaptobenzthiazol, chinazol, ointment, antimycotic activity

ABSTRACT

An analysis of the state of modern resources for pharmacotherapy of foot mycosis was carried out. It showed that the creation of semisolid dosage forms for the topical skin, foot web space and nail treatment with bioactive compound from the group of nonspecific antimycotic substances (2-mercaptobenzthiazol, chinazol) on the base of domestic technology is actual for the modern pharmaceutical and medical science. Successful realization of this project will allow to propose the effective, compliant and available for the wide segment of the Ukrainian medications for the effective foot mycosis therapy to the domestic dermatology and will make a real alternative imported pharmacotherapeutical preparations.

The aim of this work is a scientific basis of 2-mercaptobenzthiazol and chinazol concentration in ointment's compositions for the foot mycosis therapy.

Investigations of efficacy of model compositions on the sodium carboxymethylcellulose glycerogel base with combination of mebetizol and chinazol in concentration from 0 to 10% were carried out by the two-layer agar plate method against *Candida albicans* ATCC 885-653 according to mathematic model of two-factor experiment.

It was ascertained that combining 2-mercaptobenzthiazol and chinazol in semisolid dosage forms for external use allows to predict the potentiation of their action in mycosis topical therapy. At the same time both active pharmaceutical ingredients concentration makes a significant influence on the antimycotic activity of experimental compositions. It was ascertained that chinazol concentration makes the greatest influence on the antimycotic activity of ointment compositions. At the same time 2-mercaptobenzthiazol concentration and active pharmaceutical ingredients joint use in dosage form also make a statistically significant influence on the antimycotic activity level of semisolid dosage forms. Variance analysis of investigation's results showed that combining 10% 2-mercaptobenzthiazol and 10% chinazol provides with optimal level of ointments specific activity. That fact allows to predict the advisability of making pastes on the base of these and active pharmaceutical ingredients combination in semisolid dosage forms for foot onychomycosis therapy.

Results of antimycotic activity of ointments containing combinations of lower concentration of studied nonspecific antimycotic substances allow to propose them for the therapy of foot and interdigital space mycotic affections.

Електронна адреса для листування з авторами: gladishevvv@gmail.com