

Международный научно-практический журнал для фармацевтов и врачей

РЕЦЕПТ

www.recipe.recipe.by

2018, том 21, № 5

Беларусь

Журнал зарегистрирован
в Министерстве информации
Республики Беларусь
Регистрационное свидетельство № 1220

Учредители:
УП «Профессиональные издания»,
ООО «Искамед», ЗАО «Унифарм»

Адрес редакции:
220049, Минск, ул. Кнорина, 17.
Тел.: +375 (17) 322 16 78,
e-mail: recipe@recipe.by

Директор Евтушенко Л.А.
Заместитель главного редактора Алексеева О.А.
**Руководитель службы рекламы
и маркетинга** Коваль М.А.
Технический редактор Нужин Д.В.

Украина

Журнал зарегистрирован
в Государственной регистрационной
службе Украины
Регистрационное свидетельство КВ № 18183-6983Р

Учредитель:
УП «Профессиональные издания»

Офис в Украине:
ООО «Профессиональные издания. Украина»
04116, Киев, ул. Старокиевская, 10-г, сектор «В»,
офис 201
тел.: +38 (044) 33 88 704, +38 (094) 910 17 04
e-mail: pi_info@ukr.net

Подписка

в каталоге РУП «Белпочта» (Беларусь)
индивидуальный индекс 74929,
ведомственный индекс 749292

В электронных каталогах «Газеты и журналы»
на сайтах агентств:
74929 – единый индекс в электронных каталогах
Российской Федерации: ООО «Информнаука»,
ЗАО «МК-Периодика», ООО «Прессинформ»;
Украина: ГП «Пресса»;
Молдова: ГП «Пошта Молдовой»;
Литва: АО «Летувос паштас»;
Германия: Kuschnerov EASTUROBOOKS;
Латвия: ООО «Подписное агентство PKS»;
Болгария: INDEX

В Украине подписка оформляется через офис
ООО «Профессиональные издания. Украина»

Электронная версия журнала доступна
на сайте recipe.recipe.by, в Научной электронной
библиотеке elibrary.ru, в базе данных East View,
в электронной библиотечной системе IPRbooks

По вопросам приобретения журнала обращайтесь
в редакцию в Минске
и офис издательства в Киеве

Журнал выходит 1 раз в 2 месяца.
Цена свободная

Подписано в печать: 15.10.2018.
Тираж 1500 экз.
Заказ №

Формат 70x100 ¹/₁₆. Печать офсетная

Отпечатано

Производственное дочернее унитарное предприятие
«Типография Федерации профсоюзов Беларуси».
Свидетельство о государственной регистрации
издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий
№2/18 от 26.11.2013.
пл. Свободы, 23-103, г. Минск.
ЛП №02330/54 от 12.08.2013.

© «Рецепт»

Авторские права защищены. Любое воспроизведение материалов издания возможно только с письменного
разрешения редакции с обязательной ссылкой на источник.

© УП «Профессиональные издания», 2018

© Оформление и дизайн УП «Профессиональные издания», 2018

Беларусь

Украина

Главный редактор Годовальников Г.В.,
к.ф.н.

Редакционная коллегия:

Алексеев Н.А., к.ф.н.,
Воронов Г.Г., к.м.н., доц.,
Гавриленко Л.Н., к.м.н., доц.,
Гурина Н.С., д.б.н., проф.,
Доста Н.И., к.м.н., доц.,
Мушкина О.В., к.ф.н., доц.,
Покачайло Л.И., к.ф.н.,
Сосонкина В.Ф.,
Повелица Э.А., к. м. н.,
Шеряков А.А., к.ф.н.

Редакционный совет:

Богуш Л.С., к.м.н.,
Бузук Г.Н., д.м.н., проф.,
Валуевич В.В., к.м.н., доц.,
Гореньков В.Ф., д.ф.н., проф.,
Горгун Ю.В., д.м.н., проф.,
Давидовская Е.И., к.м.н., доц.,
Захаренко А.Г., к.м.н., доц.,
Карпов И.А., д.м.н., проф.,
Козловский В.И., д.б. н., доц.,
Лукиянов А.М., д.м.н.,
Макарина-Кибак Л.Э., к.м.н., доц.,
Мрочек А.Г., академик НАН Беларуси, д.м.н., проф.,
Руммо О.О., член-корр. НАН Беларуси, д.м.н., проф.,
Хапалюк А.В., д.м.н., проф.,
Хишова О.М., д.ф.н., проф.

Главный редактор Давтян Л.Л., д.ф.н., проф.
Председатель редакционной коллегии Гудзенко А.П.,
д.ф.н., проф.

Редакционная коллегия:

Альрахави Х., д.ф.н., проф. (Йемен),
Белоклицкая Г.Ф., д.м.н., проф.,
Бокхуа З., д.ф.н., д.м.н., проф. (Грузия),
Борис Е.Н., д.м.н., проф.,
Войтенко Г.Н., д.м.н., проф.,
Гладух Е.В., д.ф.н., проф.,
Гладышев В.В., д.ф.н., проф.,
Громовик Б.П., д.ф.н., проф.,
Грошовый Т.А., д.ф.н., проф.,
Дашевский А.Н., д.ф.н., доц. (Германия),
Искра Н.И., д.м.н., проф.,
Кечин И.Л., д.м.н., проф.,
Корытнюк Р.С., д.ф.н., проф.,
Мусоев С.М., д.ф.н., проф. (Таджикистан),
Нартов П.В., д.м.н., проф.,
Немченко А.С., д.ф.н., проф.,
Новиков В.П., д.х.н., проф.,
Петюнин А.Г., к.м.н., доц.,
Пономаренко Н.С., д.ф.н., проф.,
Попович В.П., д.ф.н., доц.,
Романенко И.В., д.м.н., проф.,
Тихонов А.И., д.ф.н., проф.,
Трохимчук В.В., д.ф.н., проф.,
Черных В.П., д.ф.н., д.х.н., академик НАН Украины,
Шаламай А.С., к.х.н.,
Шматенко А.П., д.ф.н., проф.,
Ярных Т.Г., д.ф.н., проф.

Рецензируемое издание

Входит в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований.

Журнал включен в базу данных Ulrich's Periodicals Directory.

Научные статьи, опубликованные в журнале, для украинских соискателей ученых степеней на основании приказа МОНмолодьспорта Украины от 17.10.2012 № 1112 приравниваются к зарубежным публикациям.

Ответственность за точность приведенных фактов, цитат, собственных имен и прочих сведений, а также за разглашение закрытой информации несут авторы.

Редакция может публиковать статьи в порядке обсуждения, не разделяя точки зрения автора.

Ответственность за содержание рекламных материалов и публикаций с пометкой «На правах рекламы» несут рекламодатели.

Анализ фармацевтических рынков

Маркетинговый анализ рынка
комбинированных противостудных
лекарственных средств
в Российской Федерации.
Часть 2. Таблетки, капсулы, суспензии
для приема внутрь, сиропы
Покачайло Л.И.625

Лекарственные средства растительного
происхождения на фармацевтическом
рынке Республики Беларусь
Курс И.Л., Гурина Н.С.636

Фармакоэкономика

Прогнозирование финансовых
затрат на антиретровирусную
терапию людей, живущих с ВИЧ,
в Республике Беларусь
Кирилюк А.А., Лукашов Р.И.646

Оригинальные исследования

Изучение фотопротекторной
активности крема с наночастицами
диоксида церия на модели усиленной
аммифурином фотодинамической
травмы у морских свинок
Зайченко А.В., Покотило О.А.658

Профилактика и лечение контраст-
индуцированной нефропатии
*Пырочкин А.В., Пристром А.М.,
Пилотович В.С.*669

Коррекция патоспермии
у инфертильных мужчин с учетом
метаболических нарушений
Ракевич М.В.680

Эффективность и безопасность лечения
пациентов с онихомикозом
*Дюдюн А.Д., Гладышев В.В.,
Полион Н.Н., Гладышева С.А.*693

Термогравиметрические исследования
композиционной пасты для терапии
онихомикозов
*Луць В.В., Гладышев В.В.,
Бурлака Б.С.*703

Обзоры и лекции

Альтернативные варианты
иммуносупрессивного лечения
IgA-нефропатии
Комиссаров К.С.713

Ингибиторы АПФ в лечении
сердечно-сосудистых заболеваний
Гальцова О.А., Захаренко А.Г.722

Случай из практики

Лечение послеоперационных осложнений
в урологической практике путем
эмболизации почечных артерий
Доников И.Г., Симченко Н.И.731

Практическая фармация

Жидкие лекарственные формы
(продолжение)738

**История медицины и фармации:
лица и события**

Популяризация фармацевтических
традиций, повышение престижа
профессии фармаколога было
и остается главной задачей
журнала «Рецепт»757

УДК 615.454.1:616.596-002.892-085].074:543.573

Луць В.В., Гладышев В.В., Бурлака Б.С.
Запорожский государственный медицинский университет, Запорожье, Украина

Luc V., Gladyshev V., Burlaka B.
Zaporozhye State Medical University, Zaporozhye, Ukraine

Термогравиметрические исследования композиционной пасты для терапии ОНИХОМИКОЗОВ

Thermogravimetric investigations of composite paste
for onychomycosis therapy

Резюме

Местное лечение онихомикоза в большинстве случаев является единственным приемлемым методом терапии и прежде всего из-за ее безопасности.

На кафедре технологии лекарств Запорожского государственного медицинского университета на основании комплексных физико-химических, микробиологических и биофармацевтических исследований разработан рациональный состав мягкой лекарственной формы для топической терапии онихомикозов – пасты, содержащей комбинацию неспецифических антимикотических веществ (2-меркаптобензотиазол, хинозол) и онихолитиков (кислот салициловой и бензойной) на эмульсионной основе.

Целью настоящей работы является изучение последствий термообработки комбинационной пасты для терапии онихомикозов в интервале температур, сопровождающих технологический процесс производства данной лекарственной формы.

В качестве объектов термогравиметрических исследований использовали экспериментальную композиционную пасту на эмульсионной основе для топической терапии онихомикозов, а также действующие (2-меркаптобензотиазол, хинозол) и вспомогательные (кислота бензойная, кислота салициловая, полиэтиленоксид-400, масло подсолнечное, эмульгаторы Emulpharma 165 и Olivem 1000) вещества данной лекарственной формы.

Термогравиметрический анализ проводили на дериватографе Shimadzu DTG-60 (Япония) с платино-платинородиевой термопарой при нагревании образцов в алюминиевых тиглях.

Выявлено, что разработанная мягкая лекарственная форма для топической терапии онихомикозов, представляющая собой композицию 2-меркаптобензотиазола и мебетизола с онихолитическими компонентами (кислотами бензойной и салициловой) на эмульсионной основе, является механической смесью действующих и вспомогательных веществ, поскольку ее ингредиенты не взаимодействуют между собой.

Проведение технологического процесса изготовления пасты для наружного применения с учетом данных о тепловых эффектах ингредиентов целесообразно осуществлять при температурах, не превышающих 65–70 °С.

Ключевые слова: 2-меркаптобензотиазол, хинозол, онихомикоз, онихолитики, паста для наружного применения, термогравиметрические исследования, технологический процесс.

Abstract

In the most of onychomycosis cases a topical treatment is the only one acceptable method of therapy first of all because of its safety.

On the department of technology of medications Zaporozhye State Medical University on the base of complex physico-chemical, microbiological and biopharmaceutical investigations the rational composition of semisolid dosage form for topical therapy of onychomycosis – the paste containing a combination of nonspecific antimycotics (2-mercaptobenzthiazol, chinoxol) and onycholytics (salicylic and benzoic acids) on the emulsive base - was developed.

The aim of present work is the study of thermal treatment effects of combined paste for onychomycosis therapy in the temperature range of technological process of manufacturing for this dosage form.

As the object for thermogravimetric investigations the experimental composite paste on the emulsive base for topical onychomycosis therapy and also active substances (2-mercaptobenzthiazol, chinoxol) and excipients (salicylic and benzoic acids, polyethylenoxyde 400, sunflower-seed oil, emulsifiers Emulpharma 165 and Olivem 1000) of this dosage form was used.

Thermogravimetric analysis was carried out on the derivatograph Shimadzu DTG-60 (Japan) with the platinum and platinum-rhodium thermo-pair with samples heating in aluminium crucibles.

It was revealed that developed semisolid dosage form for topical onychomycosis therapy containing the composition of 2-mercaptobenzthiazol and chinoxol with onycholytics (salicylic and benzoic acids) on the emulsive base is mechanical mixture of active substances and excipients because its components do not interact with each other.

Taking data about thermal effects into account it is appropriate to carry out the technological process of manufacturing of paste for external use at the temperature 65–70 °C or less.

Keywords: 2-mercaptobenzthiazol, chinoxol, onychomycosis, onycholytics, paste for external use, thermogravimetric investigations, technological process.

■ ВВЕДЕНИЕ

Местное лечение онихомикоза в большинстве случаев является единственным приемлемым методом терапии прежде всего из-за ее безопасности. При этом наиболее эффективными лекарственными формами при этой патологии считаются пасты для нанесения на ногтевые пластинки с кератолитической и противогрибковой активностью. Терапия антимикотическими лаками достаточно эффективна только в случае лечения поверхностной белой и дистально-латеральной форм онихомикоза и малодоступна широким слоям населения из-за высокой цены [1, 2].

В связи с вышеизложенным представляется рациональным создание специфической мягкой лекарственной формы для терапии онихомикозов без удаления ногтевой пластинки, что позволяет сочетать высокую эффективность лекарственных веществ даже при поражении ногтевого ложа, разумную длительность лечения и его экономическую доступность [3].

Этих эффектов можно достичь путем комбинирования в мягкой лекарственной форме для нанесения на ногтевые пластинки (пасте) веществ с кератолитическим и антимикотическим действием. При этом

более рациональным представляется использование в качестве кератолитиков композиций кислот, приводящих к снижению pH в ткани ногтевой пластинки и ингибированию роста грибов, а также обеспечивающих пенетрацию активных фармацевтических ингредиентов пасты для терапии онихомикозов [4].

На кафедре технологии лекарств Запорожского государственного медицинского университета на основании комплексных физико-химических, микробиологических и биофармацевтических исследований разработан рациональный состав мягкой лекарственной формы для топической терапии онихомикозов – пасты, содержащей комбинацию неспецифических антимикотических веществ (2-меркаптобензтиазол, хинозол) и онихолитиков (кислот салициловой и бензойной) на эмульсионной основе [5–7].

Одной из основных стадий создания новых лекарственных средств является разработка технологии их изготовления. Технологический процесс производства мазей (паст) эмульсионных включает в себя достаточно длительную термообработку во время приготовления основы-носителя, введения в нее лекарственных веществ и гомогенизации. Это создает опасность химических и физических превращений действующих и вспомогательных веществ, входящих в состав мазей, вплоть до их деструкции и изменения фармакологических и физико-химических свойств [8, 9].

Использование термогравиметрического анализа в фармацевтической технологии позволяет изучить возможность химического взаимодействия компонентов лекарственных форм в широком диапазоне температур [10, 11].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение последствий термообработки комбинационной пасты для терапии онихомикозов в интервале температур, сопровождающих технологический процесс производства данной лекарственной формы.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве объектов термогравиметрических исследований использовали экспериментальную композиционную пасту на эмульсионной основе для топической терапии онихомикозов, а также действующие (2-меркаптобензтиазол, хинозол) и вспомогательные (кислота бензойная, кислота салициловая, полиэтиленоксид-400, масло подсолнечное, эмульгаторы Emulpharma 165 и Olivem 1000) вещества данной лекарственной формы.

Термогравиметрический анализ проводили на дериватографе Shimadzu DTG-60 (Япония) с платино-платинородиевой термпарой при нагревании образцов в алюминиевых тиглях от 25 до 200 °C. В качестве эталонной субстанции использовали $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$. Скорость нагревания составляла 10 °C в минуту. Масса образцов для исследований была 11,88–48,69 мг. Полученные данные дериватограф графически фиксировал в виде кривых T, DTA, TGA. Кривая T на дериватограмме показывает изменение температуры, а кривая TGA – изменение массы образца в период исследования. Кривая DTA отражает дифференцирование тепловых

эффектов, содержит информацию об эндотермических и экзотермических максимумах и используется для качественной оценки дериватограммы [12, 13].

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные термического анализа компонентов мазовой основы – кислоты бензойной, кислоты салициловой, полиэтиленоксида-400, масла подсолнечного, эмульгаторов Emulpharma 165, Ergavax CE V и Olivem 1000, а также субстанций 2-меркаптобензтиазола и хинозола – представлены на рис. 1–9.

В соответствии с данными термогравиметрического анализа 2-меркаптобензтиазол является термически стойким соединением в диапазоне от 21,12 до 84,82 °С. При увеличении температуры до 110,06 °С наблюдается потеря массы образца на 38%. Хинозол более устойчив к температурному воздействию, на что указывает незначительная потеря массы образца за время эксперимента (8,54%). Дериватограммы вспомогательных веществ пасты для терапии онихомикозов свидетельствуют об их термостабильности до 100 °С.

На рис. 10 представлена дериватограмма экспериментальной композиционной пасты для терапии онихомикозов.

В соответствии с полученными данными термогравиметрического анализа выявлена потеря массы исследуемого образца от начала эксперимента до 113,44 °С в количестве 52,67%, что связано с испарением воды очищенной из состава геля назального.

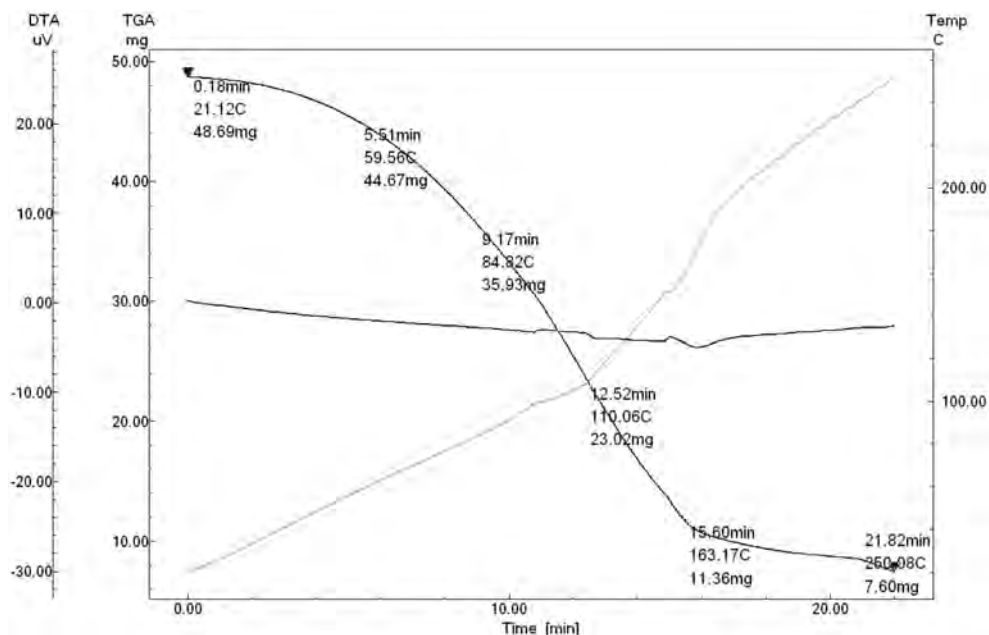


Рис. 1. Дериватограмма 2-меркаптобензтиазола

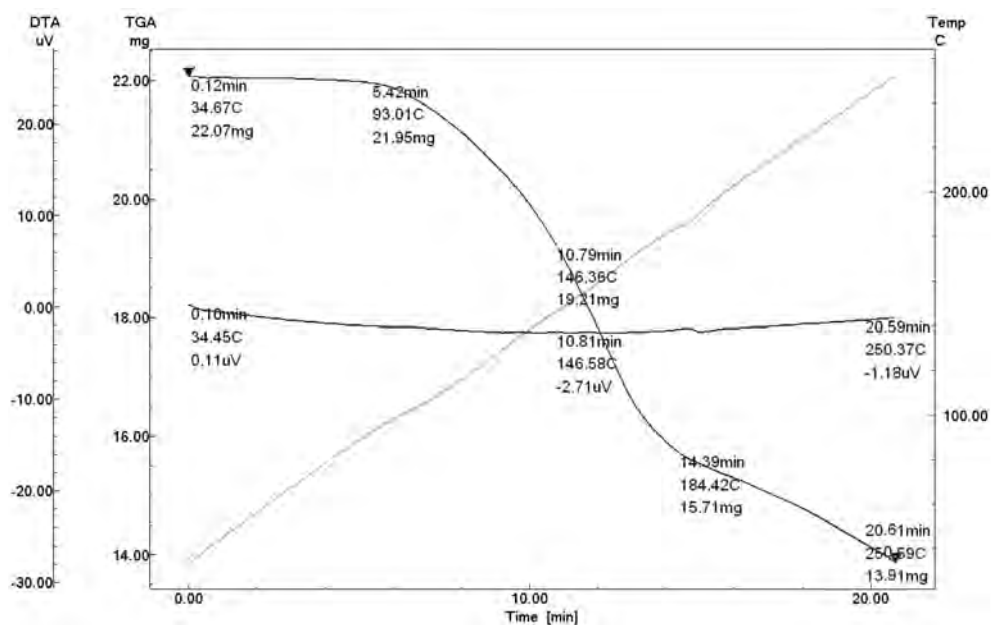


Рис. 2. Дериватограмма хинозола

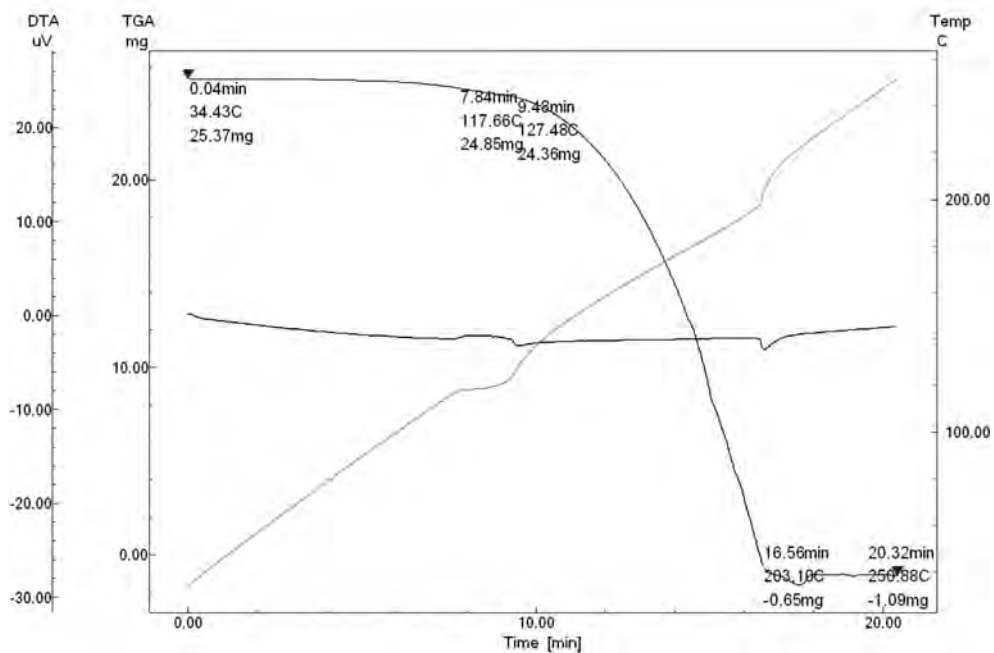


Рис. 3. Дериватограмма кислоты бензойной

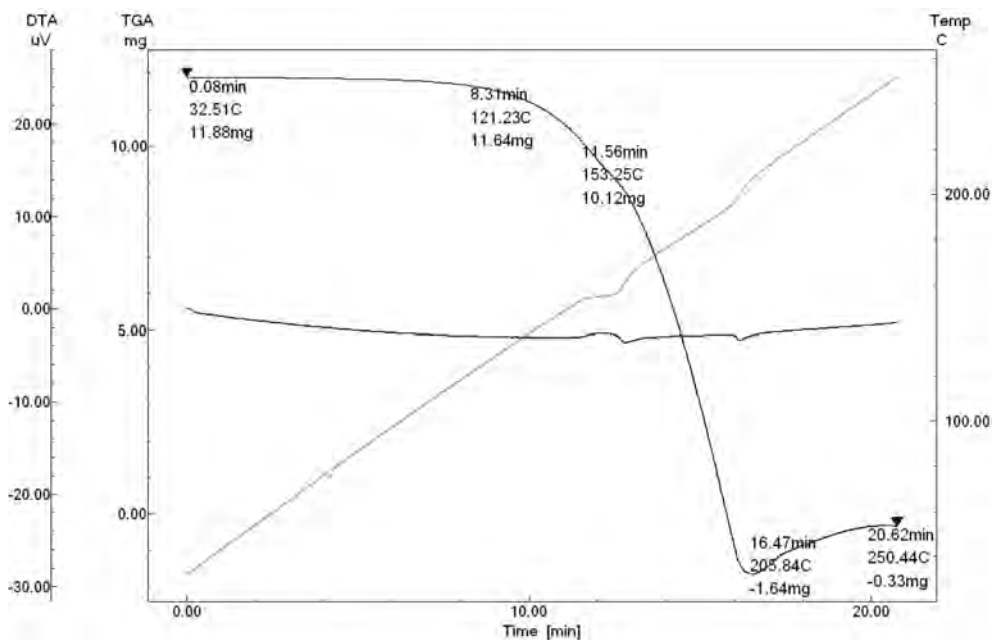


Рис. 4. Дериватограмма кислоты салициловой

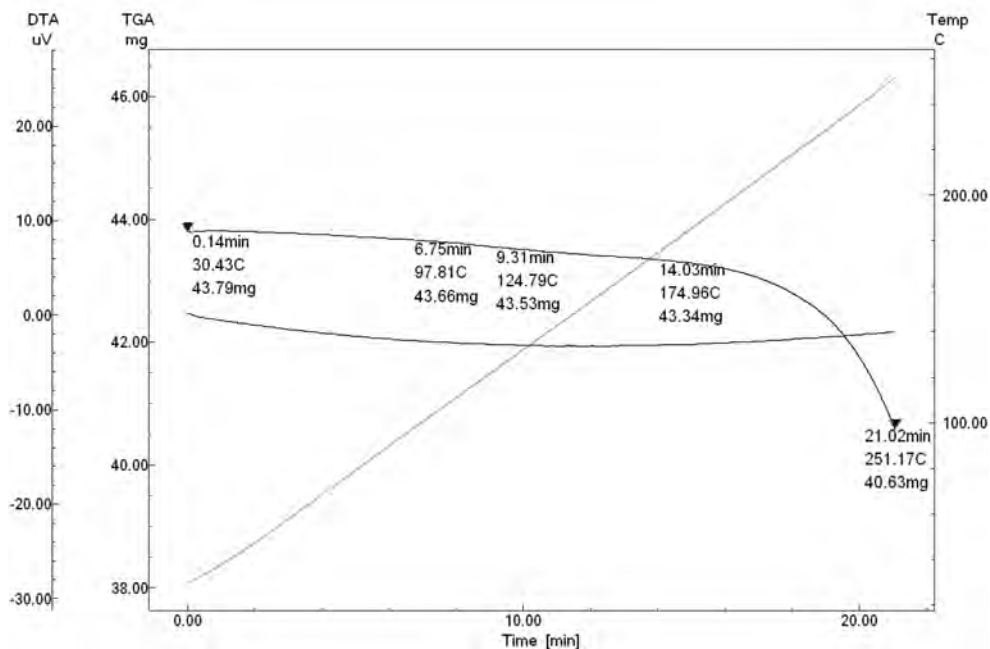


Рис. 5. Дериватограмма кислоты полиэтиленоксида-400

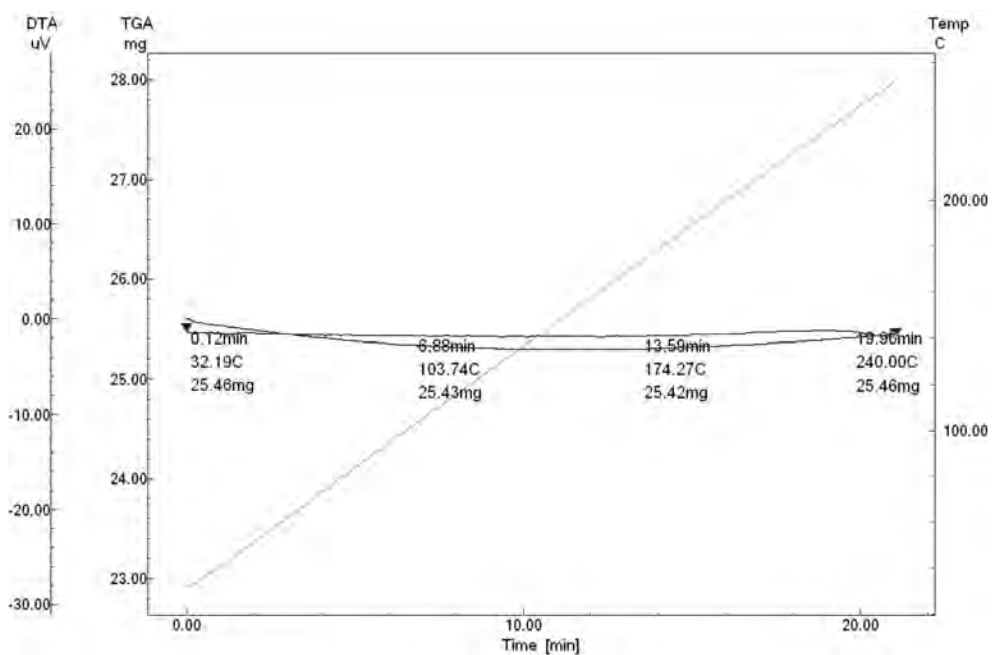


Рис. 6. Дериватограмма масла подсолнечного

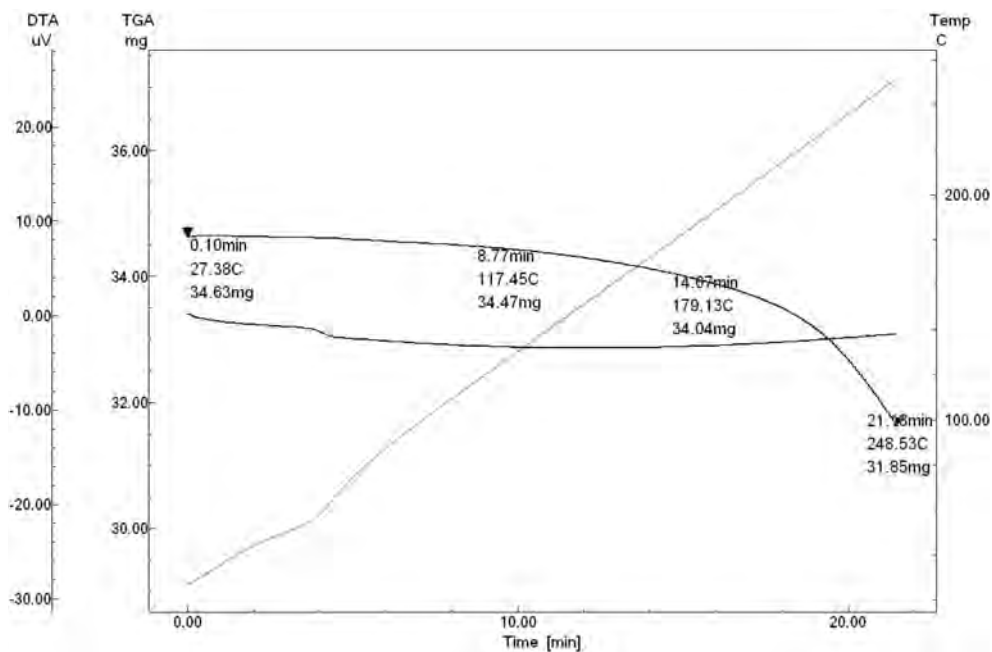


Рис. 7. Дериватограмма эмульгатора Ersaвах CE V (глицерил стеарат цитрат)

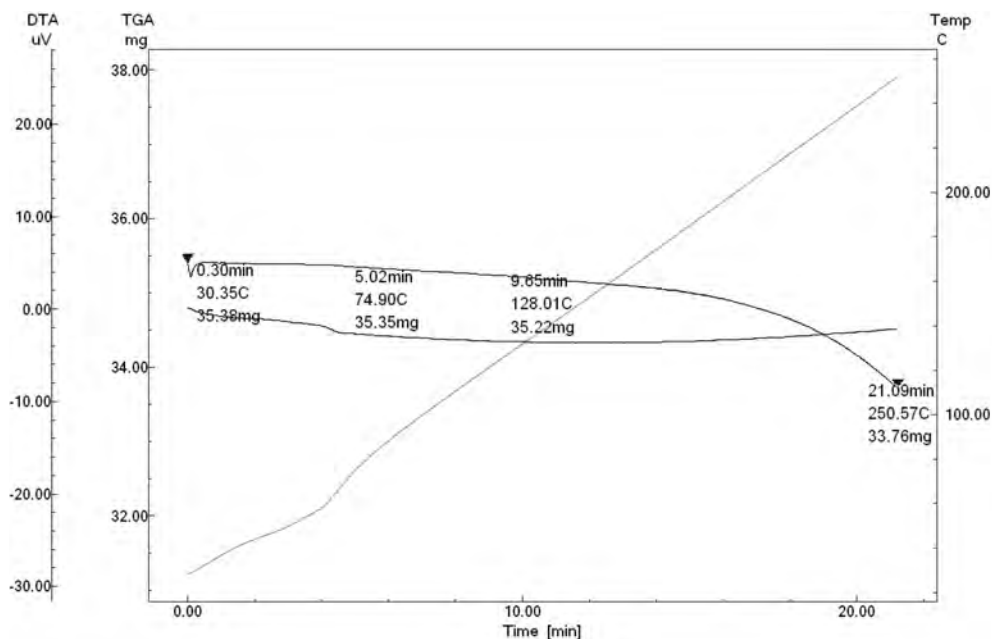


Рис. 8. Дериватограмма эмульгатора Emulpharma 165 (глицерил стеарат ПЭГ 100)

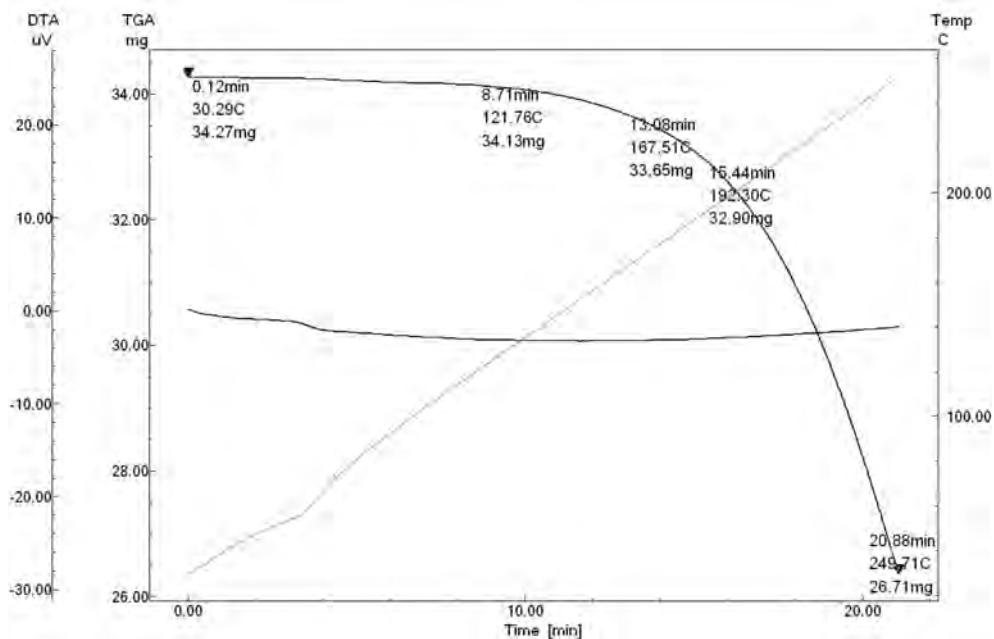


Рис. 9. Дериватограмма эмульгатора Olivem 1000 (смесь цетеарил и сорбитанолеата)

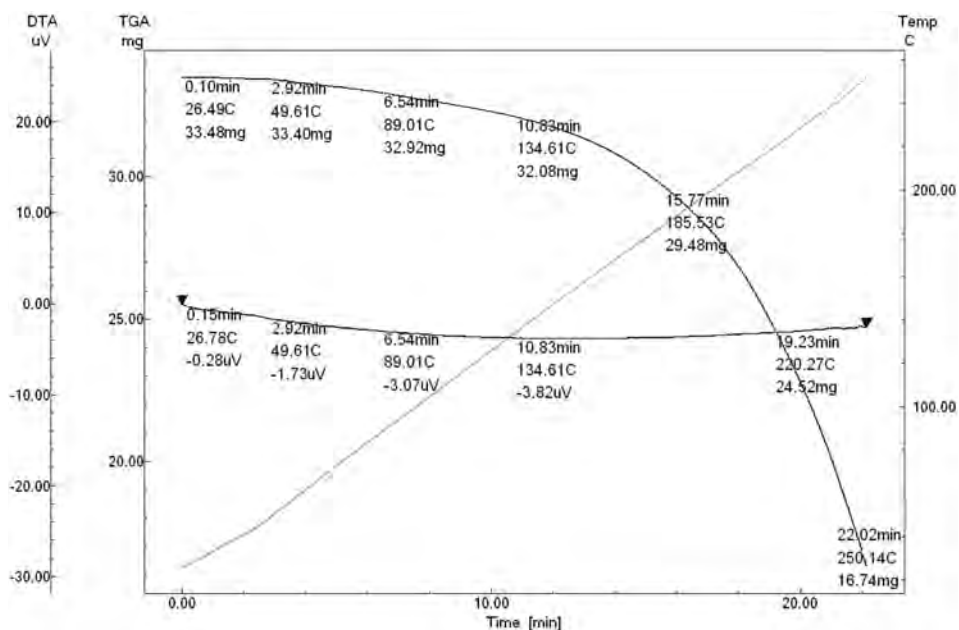


Рис. 10. Дериватограмма пасты для терапии онихомикозов с 2-меркаптобензтиазолом и хинозолом на эмульсионной основе

Также в соответствии с полученными данными термогравиметрического анализа выявлена поступательная потеря массы исследуемого образца до 134,61 °C в количестве 4,18%, что связано с испарением воды очищенной из состава экспериментального топического фармакотерапевтического средства.

Наличие тепловых эффектов на дериватограмме пасты для наружного применения с 2-меркаптобензтиазолом и хинозолом на эмульсионной основе совпадают с тепловыми эффектами активных фармацевтических ингредиентов и вспомогательных веществ данной мягкой лекарственной формы, что свидетельствует об отсутствии химического взаимодействия между ними.

■ ВЫВОДЫ

1. Выявлено, что разработанная мягкая лекарственная форма для топической терапии онихомикозов, представляющая собой композицию 2-меркаптобензтиазола и мебетизола с онихолитическими компонентами (кислотами бензойной и салициловой) на эмульсионной основе, является механической смесью действующих и вспомогательных веществ, поскольку ее ингредиенты не взаимодействуют между собой.
2. Проведение технологического процесса изготовления пасты для наружного применения с учетом данных о тепловых эффектах ингредиентов целесообразно осуществлять при температурах, не превышающих 65–70 °C.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Sergeev Yu., Mokina E., Sergeev A. i dr. (2013) *Mestnaya i kombinirovannaya terapiya onihomikozov. Posobie dlya vrachei* [Local and combined onychomycoses therapy. Manual for doctors]. M.: Nats. akad. mikol., 40 p. (in Russian)
2. Novoselov V. (2013) *Federal'nie klinicheskie rekomendatsii po vedeniyu bol'nih mikozi stop i kistei* [Federal clinical recommendations for management of patients with feet and hands mycoses]. M.: Rossiiskoe obshchestvo dermatovenerologov i kosmetologov, 17 p. (in Russian)
3. Salei O., Dyudyun A., Gladishev V., Luts' V. (2014) Efektivnist' kompleksnogo, kombinovanogo likuvannya hvorih na onihomikoz [The effectiveness of complex, combined treatment of patients with onychomycosis]. *Dermatovenerologiya. Kosmetologiya. Seksopatologiya*, no 1–4, pp. 186–191.
4. Veselov A. (2013) Novii podhod k topicheskoi terapii onihomikozov [A new approach for topical onychomycoses therapy]. *Klin. mikrobiol. antimikrob. himioter.*, vol. 15, no 1, pp. 23–34.
5. Luts' V. (2018) Izuchenie reologicheskikh svoistv antimikoticheskikh kompozitsionnih myagkikh lekarstvennih form dlya naruzhnogo primeneniya [The study of rheological properties of antimycotic compositional soft dosage forms for external use]. *Retsept*, no 1 (21), pp. 49–56.
6. Luts' V. (2018) Izucheniya vliyaniya osnov-nositelei na biofarmatsevticheskie svoistva pasti dlya terapii onihomikozov [The study of the bases-carriers influence on biopharmaceutical properties of paste for onychomycoses therapy]. *Aktual'nie voprosi farmatsevticheskoi i meditsinskoi nauki i praktiki*, vol. 11, no 2(27), pp. 172–178.
7. Luts' V. (2018) *Biofarmatsevtichni doslidzhennya kombinovanih mazei dlya terapii mikozi stop* [Biopharmaceutical research of combined ointments for feet mycoses therapy]. Proceedings of the XXII Mizhnar. med. kongres stud. ta molodih vchenih, 23–25 kvit. 2018 r. 197 p.
8. Ganicheva L. (2012) Biofarmatsevticheskie aspekti razrobotki, proizvodstva i primeneniya lekarstvennih preparatov [Biopharmaceutical aspects of the development, manufacturing and use of medicines]. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*, no 3(43), pp. 3–9.
9. Cantos F.L. (2016) Against, science and cosmetics advertising. Eternity in a drop of cream. *Revista de Comunicación Vivat Academia*, vol. 135, no 19, pp. 41–56.
10. Haines P.J. (2012) *Thermal methods of analysis: principles, applications and problems*. London: Blackie Academic&Professional, 285 p.
11. Sorensen O.T. (2013) *Sample controlled thermal analysis*. London: Springer-Science + Business Media Dordrecht, 247 p.
12. Kuchina L. (2015) Termogravimetricheskie issledovaniya gelya nazal'nogo s diltiazemom [Thermogravimetric research of nasal gel with diltiazem]. *Aktual'ni pitannya farmatsevtichnoi i medichnoi nauki ta praktiki*, no 3 (19), pp. 30–33.
13. Nagornaya N. (2014) Termogravimetricheskie issledovaniya suppozitoriev s vinpotsetinom [Thermogravimetric research of suppositories with vinpocetine]. *Zaporozhskii meditsinskii zhurnal*, no 1 (82), pp. 95–97.

Поступила/Received: 01.09.2018

Контакты/Contacts: gladishev@vmail.com