

Р. Л. ПРИТУЛА ¹ (<https://orcid.org/0000-0001-6588-5688>), канд фарм. наук, доцент,
І. В. БУШУЄВА ² (<https://orcid.org/0000-0002-5336-3900>), д-р фарм. наук, проф.,
Г. П. ЛИСЯНСЬКА ² (<https://orcid.org/0000-0002-7685-4040>), канд. фарм. наук, доцент,
В. В. ПАРЧЕНКО ² (<https://orcid.org/0000-0002-2283-1695>), д-р фарм. наук, проф.

¹ Національний військово-медичний клінічний центр «Головний військовий клінічний госпіталь», м. Київ

² Запорізький державний медико-фармацевтичний університет

ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ СКЛАДУ КРЕМУ ДЛЯ ТОПІЧНОЇ ТЕРАПІЇ МІКОЗУ СТОП НА ЙОГО КОНСИСТЕНТНІ ВЛАСТИВОСТІ

Ключові слова: похідні 1,2,4-триазолу, 2-(((3-(2-флуорофеніл)-5-меркапто-4H-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)фенол, крем для зовнішнього застосування, структурно-механічні властивості, консистентна оцінка, мікоз стоп

АНОТАЦІЯ

Дослідження нових ефективних лікарських засобів зосереджено на вивченні сполук, похідних 1,2,4-триазолу, зважаючи на їх високий потенціал. Вченими неодноразово доведено, що 2-(((3-(2-флуорофеніл)-5-меркапто-4H-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)фенол виявляє значну протигрибкову активність проти різних видів грибків.

Метою роботи є консистентна оцінка композиції крему з 2-(((3-(2-флуорофеніл)-5-меркапто-4H-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)фенолом для актуалізації даних про її структурно-механічні властивості та прогнозування оптимального складу для виконання подальших доклінічних досліджень.

Матеріалом дослідження стала топічна лікарська форма з 2-(((3-(2-флуорофеніл)-5-меркапто-4H-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)фенолом на емульсійній основі типу олія/вода, яка зумовлює оптимальні фармакотехнологічні властивості цього фармакотерапевтичного засобу, а також носій. Консистентні властивості композицій оцінювали за допомогою ротаційного віскозиметра «Reotest-2».

Оцінювання співвідношення ефективної в'язкості та швидкості зсуву систем показало, що ці величини перебувають у прямопропорційній залежності. Встановлено переважне розташування структурно-механічних властивостей крему з 2-(((3-(2-флуорофеніл)-5-меркапто-4H-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)фенолом 0,01% та його основи в районі реологічного оптимуму консистенції крему, що поряд із незначною величиною «механічної стабільності» (1,74) досліджуваної системи підтверджує абсолютне домінування в ній коагуляційних зв'язків, які мають здатність регенеруватися після деструкції. Це дає можливість варіювати у плані вибору гомогенізаційного обладнання для виробництва лікарської форми, інтенсивності її оброблення, а також дає антиципацію під час зберігання основних структурно-механічних властивостей.

Практична відсутність відмінності значень «механічної стабільності» крему з 2-(((3-(2-флуорофеніл)-5-меркапто-4H-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)фенолом 0,01% та носія дає змогу прогнозувати мінімізацію можливості взаємодії між діючими та допоміжними речовинами лікарської форми. Можливість позитивного квантитативного її розподілу по поверхні шкірних покривів під час терапії та відповідних технологічних операцій при виробництві лікарської форми виявлено на підставі розрахунку та аналізу коефіцієнтів динамічного перебігу лікарської форми ($Kd_1 = 29\%$; $Kd_2 = 67\%$).

R. L. PRYTULA ¹ (<https://orcid.org/0000-0001-6588-5688>),
I. V. BUSHUYEVA ² (<https://orcid.org/0000-0002-5336-3900>),
G. P. LYSYANSKA ² (<https://orcid.org/0000-0002-7685-4040>),
V. V. PARCHENKO ² (<https://orcid.org/0000-0002-2283-1695>)

¹ National Military Medical Clinical Center «Main Military Clinical Hospital», Ukraine, Kyiv

² Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University

STUDY OF THE INFLUENCE OF THE COMPOSITION OF A CREAM FOR TOPICAL THERAPY OF FOOT MYCOSIS ON ITS CONSISTENCY PROPERTIES

Key words: 1,2,4-triazol derivatives, 2-(((3-(2-fluorophenyl)-5-mercapto-4*H*-1,2,4-triazol-4-yl)imino)methyl)phenol, cream for external use, structural and mechanical properties, mycosis of the feet

ABSTRACT

The study of new effective medicines is focused on the study of 1,2,4-triazole derivatives, given their high potential. Scientists have repeatedly proved that 2-(((3-(2-fluorophenyl)-5-mercapto-4*H*-1,2,4-triazol-4-yl)imino)methyl)phenol reveals significant antifungal activity against different types of fungi.

The purpose of the work is to evaluate the composition of the cream with 2-(((3-(2-fluorophenyl)-5-mercapto-4*H*-1,2,4-triazol-4-yl)imino)methyl)phenol to update data on its structurally structural - Mechanical properties and forecasting of the optimal composition for further preclinical studies.

The material of the study was the topical dosage form of 2-(((3-(2-fluorophenyl)-5-mercapto-4*H*-1,2,4-triazol-4-yl)imino)methyl)phenol on the emulsion based type of oil/water, which determines the optimal pharmacotechnological properties of this pharmacotherapeutic, as well as carriers. The consistant properties of the compositions were evaluated using the Rotational Viscosimeter «Reotest-2».

The estimate of the ratio of effective viscosity and shift speed showed that the values are directly proportional. The predominant location of the structural and mechanical properties of the cream with 2-(((3-(2-fluorophenyl)-5-mercapto-4*H*-1,2,4-triazol-4-yl)imino)methyl)phenol is established by phenol 0.01% and Its basicю in the area of rheological optimum consistency of the cream, which along with the small value of «mechanical stability» (1.74) the studied system confirms the absolute dominance of coagulation in it, which have the ability to regenerate after destruction. This makes it possible to vary in terms of choice of homogenization equipment for the production of dosage form, the intensity of its processing, as well as anticipation during storage of basic structural and mechanical properties.

Practical absence of differences in the values of «mechanical stability» of cream with 2-(((3-(2-fluorophenyl)-5-mercapto-4*H*-1,2,4-triazol-4-yl)imino)methyl)phenol 0.01% But the carrier allows to predict the minimization of the possibility of interaction between the existing and excipients of the dosage form. The possibility of positive quantitative distribution on the surface of the skin during therapy and appropriate technological operations in the production of dosage form was detected on the basis of the calculation and analysis of the coefficients of the dynamic course of the dosage form ($Kd_1 = 29\%$; $Kd_2 = 67\%$).

Вступ

2-(((3-(2-Флуорофеніл)-5-меркапто-4*H*-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)фенол є похідним 1,2,4-триазолу, що проявляє широкий спектр біологічної активності, зокрема протигрибкову. Дослідження нових ефективних лікарських засобів зосереджено на вивченні сполук, похідних 1,2,4-триазолу, зважаючи на їх високий потенціал. Вченими неодноразово доведено, що 2-(((3-(2-флуорофеніл)-5-меркапто-4*H*-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)фенол виявляє значну протигрибкову активність проти різних видів грибків, включаючи *Candida albicans* та інші патогенні грибки. Механізм

його дії пов'язаний з інгібуванням ферментів грибків, що призводить до порушення їхньої життєдіяльності та росту. Ця сполука є об'єктом багатьох наукових досліджень, спрямованих на розроблення нових протигрибкових препаратів. Вчені вивчають її властивості, механізм дії та можливості застосування в медицині. Розроблення лікарських форм на основі 2-(((3-(2-флуорофеніл)-5-меркапто-4H-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)фенолу є складним технологічним завданням. Важливо забезпечити стабільність сполуки, її ефективність, нешкідливість, безпеку для застосування тощо. 2-(((3-(2-Флуорофеніл)-5-меркапто-4H-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)фенол має потенціал стати основою для створення нових ефективних протигрибкових лікарських засобів, які будуть успішно боротися з різними видами грибкових інфекцій.

На базі кафедри військової фармації Української військово-медичної академії та кафедри технології ліків Запорізького державного медико-фармацевтичного університету здійснено комплекс біофармацевтичних, мікробіологічних та фармакотехнологічних досліджень, на підставі яких запропоновано рецептуру і склад м'якої лікарської форми – крему для топічної терапії мікозу стоп.

Важливим моментом якісної оцінки кремів є вивчення їхніх реологічних характеристик, які безпосередньо впливають на терапевтичну ефективність та споживчі властивості цих дерматологічних форм [1, 2].

Метою роботи є консистентна оцінка композиції крему з 2-(((3-(2-флуорофеніл)-5-меркапто-4H-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)фенолом для актуалізації даних про її структурно-механічні властивості та прогнозування оптимального складу для виконання подальших доклінічних досліджень.

Матеріали та методи дослідження

Матеріалом дослідження стала топічна лікарська форма з діючою речовиною – 2-(((3-(2-флуорофеніл)-5-меркапто-4H-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)фенолом на емульсійній основі типу олія/вода, яка зумовлює оптимальні фармакотехнологічні властивості цього фармакотерапевтичного засобу, а також носій.

Склад крему:

2-(((3-(2-Флуорофеніл)-5-меркапто-4H-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)фенол	0,010
Гліцерин	5,0
Поліетиленоксид 400	10,0
Олія соняшникова	15,0
Емульгатор Egsawax CE V	5,0
Емульгатор Emulpharma 165	5,0
Liquid Germall Plus	0,5
Вода очищена	До 100,0

Консистентні властивості композицій оцінювали за допомогою ротаційного віскозиметра «Reotest-2» (Messgeräte Medingen GmbH, Німеччина). Для досліджень була задіяна циліндрична вимірювальна система приладу, в яку завантажували навішування крему та його основи-носія з подальшим термостатуванням упродовж 30 хв за рахунок

циркуляційного виносного термостата за температури 20 °С. Далі запускали функціонування дванадцятиступінчастої швидкісної коробки віскозиметра з фіксацією показань датчика індикацій на кожному послідовному ступені. Після завершення реєстрації даних на максимальній швидкості обертання приладу його роботу продовжували ще 10 хв для повної деструкції систем, що вивчаються. Потім системи залишали на 10 хв для можливості релаксації і знову здійснювали фіксацію показань віскозиметра на кожному із дванадцяти ступенів приладу, але вже в порядку зменшення. Одержані дані використовували для розрахунку основних структурно-механічних показників систем, що вивчаються – граничної напруги зсуву та ефективної в'язкості, що дало можливість побудувати реограми перебігу емульсійного крему з 2-(((3-(2-флуорофеніл)-5-меркапто-4H-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)фенолом та його носія [3, 8].

Відношення межі стійкості композицій до руйнування до такої самої після деструкції дало нам можливість зробити оцінку її можливостей міцності через показник так званої «механічної стабільності» [4].

Оцінювання особливостей перебігу топічної лікарської форми робили з використанням аналізу її в'язкості на швидкостях зсуву 3,0 і 5,4 с⁻¹, які вважають еквівалентними рухам щодо розподілу лікарської форми по поверхні шкірних покривів. Також аналізували в'язкість систем на швидкостях зсуву 27,0 і 145,8 с⁻¹, що відтворюють процеси фазування під час технологічного процесу виробництва лікарських форм для зовнішнього застосування. Одержані дані забезпечили можливість розрахунку коефіцієнтів динамічного перебігу емульсійної мазі, що вивчається [5].

Результати дослідження та обговорення

Результати аналізу емульсійного крему з 2-(((3-(2-флуорофеніл)-5-меркапто-4H-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)фенолом 0,01% та його основи подано в табл. 1 та табл. 2 відповідно.

Таблица 1

Дані структурно-механічного аналізу емульсійного крему з 2-(((3-(2-флуорофеніл)-5-меркапто-4H-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)фенолом 0,01% в області моделювання напруг

Гradient зсуву, Дс ⁻¹	Напруга зсуву, Па	В'язкість, Па·с	Гradient зсуву, Дс ⁻¹	Напруга зсуву, Па	В'язкість, Па·с
3	61,27	20,42	1312	384,33	0,29
5,4	77,98	14,44	729	295,21	0,40
9	105,83	11,76	437,4	206,90	0,47
16,2	150,39	9,28	243	155,96	0,64
27	172,67	6,40	145,8	111,40	0,76
48,6	200,52	4,13	81	83,55	1,03
81	245,08	3,03	48,6	66,84	1,38
145,8	311,92	2,14	27	50,13	1,86
243	345,34	1,42	16,2	38,99	2,41
437,4	412,18	0,94	9	27,85	3,09
729	512,44	0,70	5,4	22,28	4,13
1312	612,70	0,47	3	11,14	3,71

Таблиця 2

Дані структурно-механічного аналізу емульсійної основи-носія крему з 2-(((3-(2-флуорофеніл)-5-меркапто-4H-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)фенолом 0,01% в області моделювання напруг

Гradient зсуву, Дс ⁻¹	Напруга зсуву, Па	В'язкість, Па·с	Gradient зсуву, Дс ⁻¹	Напруга зсуву, Па	В'язкість, Па·с
3	61,27	20,42	1312	389,90	0,30
5,4	72,41	13,41	729	300,78	0,41
9	100,26	11,14	437,4	211,66	0,48
16,2	155,96	9,63	243	167,10	0,69
27	178,24	6,60	145,8	116,97	0,80
48,6	194,95	4,01	81	83,55	1,03
81	233,94	2,89	48,6	72,41	1,49
145,8	295,21	2,02	27	55,70	2,06
243	334,20	1,38	16,2	38,99	2,41
437,4	401,04	0,92	9	27,85	3,09
729	506,87	0,70	5,4	16,71	3,09
1312	601,56	0,46	3	11,14	3,71

Оцінювання співвідношення ефективної в'язкості та швидкості зсуву систем показало, що ці величини перебувають у прямопропорційній залежності. Такий тип взаємозв'язку реологічних показників композицій свідчить про їхню структурованість.

Реограми перебігу досліджуваних композицій наведено на рис. 1 та рис. 2.

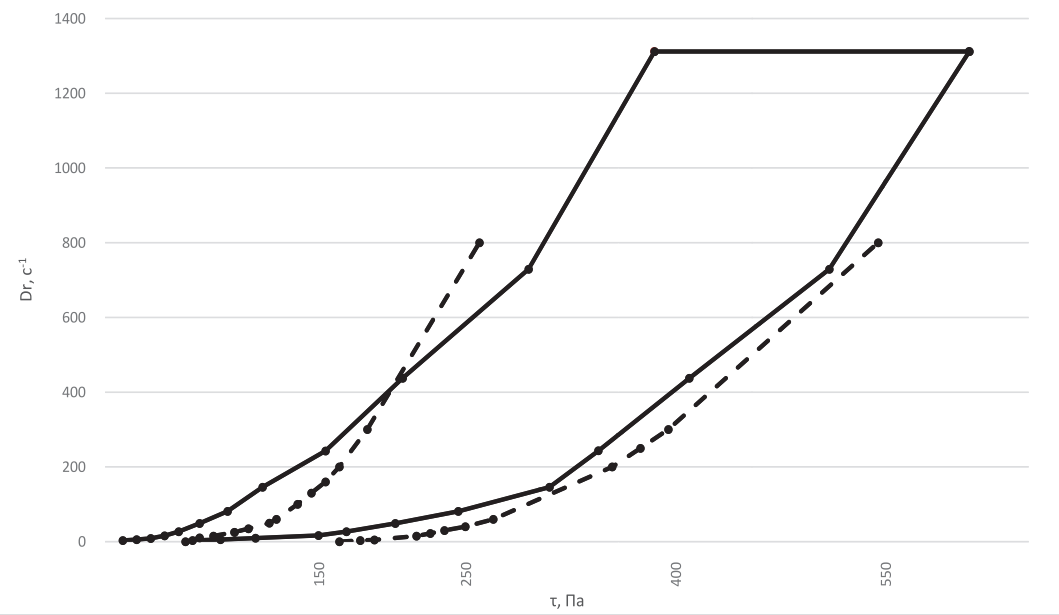


Рис. 1. Реограма течії емульсійного крему з 2-(((3-(2-флуорофеніл)-5-меркапто-4H-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)фенолом 0,01%

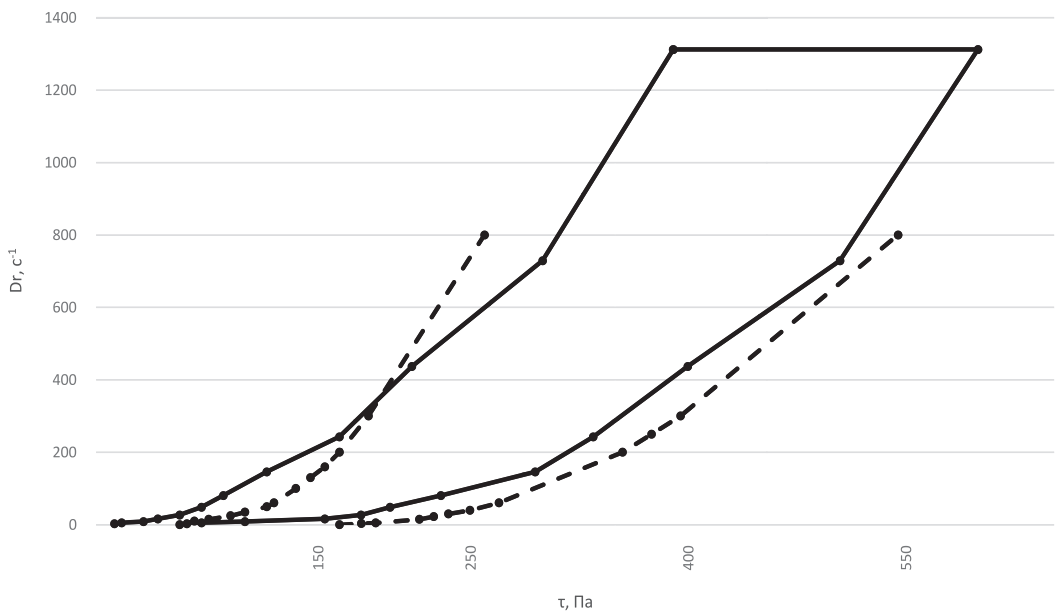


Рис. 2. Реограма течії основи-носія мазі з 2-(((3-(2-флуорофеніл)-5-меркапто-4Н-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)фенолом 0,01%

Аналіз виявив деяку ретенцію структурної реконструкції крему мазі з 2-(((3-(2-флуорофеніл)-5-меркапто-4Н-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)фенолом 0,01% та її емульсійного носія в період зниження механічного впливу на системи, що вивчаються. На реограмах це проявляється виникненням із висхідних та низхідних гілок так званих «петель гістерезису», що є однією з ознак коагуляційності досліджуваних композицій [6].

Другою ознакою можливості ефективної релаксації систем є практично повне розташування реограм вивчаемого дерматологічного крему та його основи в області простору консистентного реологічного оптимуму крему. А значення «механічної стабільності» крему з 2-(((3-(2-флуорофеніл)-5-меркапто-4Н-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)фенолом 0,01%, яка становить 1,74, не залишає сумнівів у тому, що тиксотропні зв'язки, що відновлюються в період релаксації, є домінуючими в структурі досліджуваної композиції. Завдяки своїй стійкості, ця м'яка лікарська форма може піддаватися інтенсивному обробленню під час виробництва без значного ризику пошкодження. Це забезпечує більшу гнучкість у виборі обладнання для змішування та гомогенізації, оскільки немає жорстких обмежень щодо інтенсивності впливу [7].

Водночас, досить незначна відмінність значення «механічної стабільності» лікарської форми від такої величини її емульсійної основи (1,69) вказує на відсутність взаємодії між активним фармацевтичним інгредієнтом та компонентами носія.

Коефіцієнти динамічного перебігу лікарської форми ($Kd_1 = 29\%$; $Kd_2 = 67\%$) дають об'єктивну позитивну оцінку процесам розподілу крему на поверхні шкірних покривів пацієнтів під час їх оброблення, а також під час виконання технологічного процесу виготовлення досліджуваного дерматологічного крему для зовнішнього застосування.

Висновки

1. Здійснено консистентну оцінку структурно-механічних властивостей крему з 2-(((3-(2-флуорофеніл)-5-меркапто-4H-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)фенолом 0,01% для терапії та профілактики мікозу стоп та його емульсійного носія типу олія/вода, який забезпечує оптимальні фармакотехнологічні та біофармацевтичні властивості лікарської форми.

2. Встановлено переважне розташування структурно-механічних властивостей крему з 2-(((3-(2-флуорофеніл)-5-меркапто-4H-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)фенолом 0,01% та його основи в районі реологічного оптимуму консистенції крему, що поряд з незначною величиною «механічної стабільності» (1,74) досліджуваної системи підтверджує абсолютне домінування в ній коагуляційних зв'язків, які мають здатність регенеруватися після деструкції. Це дає можливість варіювати у плані вибору гомогенізаційного обладнання для виробництва лікарської форми, інтенсивності її оброблення, а також дає антиципацію під час зберігання основних структурно-механічних властивостей.

3. Практична відсутність відмінності значень «механічної стабільності» крему з 2-(((3-(2-флуорофеніл)-5-меркапто-4H-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)фенолом 0,01% та носія дає змогу прогнозувати мінімізацію можливості взаємодії між діючими та допоміжними речовинами лікарської форми. Можливість позитивного квантитативного її розподілу по поверхні шкірних покривів під час терапії та відповідних технологічних операцій при виробництві лікарської форми виявлено на підставі розрахунку та аналізу коефіцієнтів динамічного перебігу лікарської форми ($Kd_1 = 29\%$; $Kd_2 = 67\%$).

Список використаної літератури

1. Raghavan L., Brown M., Michniak-Kohn B. et al. *In Vitro Release Tests as a Critical Quality Attribute in Topical Product Development. Advances in the Pharmaceutical Sciences Series.* 2019. N 36. P. 47–87. https://doi.org/10.1007/978-3-030-17355-5_2
2. Petrovic B., Petrovic A., Bijelic K. et al. From Nature to Healing: Development and Evaluation of Topical Cream Loaded with Pine Tar for Cutaneous Wound Repair. *Pharmaceutics.* 2024. V. 16, N 7. P. 859. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16070859>
3. Солодовник В. А. Вивчення консистентних властивостей мазей з октопіроксом. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.* 2019. Т. 12, № 1 (29). С. 36–41. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2019.1.158990>
4. Жамалі К., Гладишев В. В., Лисянська А. П. Вивчення структурно-механічних властивостей мазей з амінексилом. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.* 2018. Т. 11, № 3 (28). С. 270–275. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2018.3.144592>
5. Tarasenko V., Solomennyy A., Pidlisnyy O. et al. The Study of Structural–Mechanical and Physicochemical Properties of the Drug Antimicrobial and Anesthetic Action. *J. Glob. Pharma Technol.* 2020. V. 12, N 6. P. 32–36. URL: <http://www.jgpt.co.in/index.php/jgpt/article/view/3490/2699>
6. Melnyk N., Vlasova L., Skowronska W. et al. Current Knowledge on Interactions of Plant Materials Traditionally Used in Skin Diseases in Poland and Ukraine with Human Skin Microbiota. *Int. J. Mol. Sci.* 2022. V. 23. P. 9644. <https://doi.org/10.3390/ijms23179644>
7. Мельник Г. М., Ярних Т. Г., Буряк М. В. Структурно-механічні дослідження гелю з кислотою гіалуроновою та декаметоксином. *Соціальна фармація в охороні здоров'я.* 2021. Т. 7, № 2. С. 10–17. <https://doi.org/10.24959/sphhcj.21.223>
8. Власенко І. О., Дзюблик І. В. Обґрунтування складу основи емульсійної мазі для лікування грибкових захворювань шкіри. *Фармац. журн.* 2024. Т. 79, № 1. С. 59–67. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.1.24.07>

References

1. Raghavan, L., Brown, M., Michniak-Kohn, B., Ng, S., & Sammeta S. (2019). *In Vitro* Release Tests as a Critical Quality Attribute in Topical Product Development. *Advances in the Pharmaceutical Sciences Series*. 36, 47–87. https://doi.org/10.1007/978-3-030-17355-5_2
2. Petrovic, B., Petrovic, A., Bijelic, K. & al. (2024). From Nature to Healing: Development and Evaluation of Topical Cream Loaded with Pine Tar for Cutaneous Wound Repair. *Pharmaceutics*, 16, 7, 859. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16070859>
3. Solodovnyk, V. A. (2019). Vyvchennya konsystentnykh vlastyvostey mazey z oktopiromsom [Study of the consistency properties of ointments with octopirox]. *Aktual'ni pytannya farmatsevtichnoyi i medychnoyi nauky ta praktyky*. 12, 1 (29), 36–41. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2019.1.158990> [in Ukrainian].
4. Zhamali, K., Hladyshch, V. V., & Lysyans'ka, A. P. (2018). Vyvchennya strukturno-mekhanichnykh vlastyvostey mazey z amineksylom [Study of structural and mechanical properties of ointments with aminexyl]. *Aktual'ni pytannya farmatsevtichnoyi i medychnoyi nauky ta praktyky*, 11, 3 (28), 270–275. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2018.3.1445925> [in Ukrainian].
5. Tarasenko, V., Solomennyy, A., Pidlisnyy, O. & al. (2020). The Study of Structural-Mechanical and Physicochemical Properties of the Drug Antimicrobial and Anesthetic Action. *J. Glob. Pharma Technol.* 12, 6, 32–36. URL: <http://www.jgpt.co.in/index.php/jgpt/article/view/3490/2699>
6. Melnyk, N., Vlasova, L., Skowronska, W., Bazylko, A., Piwowarski, J. P., & Granica S. (2022). Current Knowledge on Interactions of Plant Materials Traditionally Used in Skin Diseases in Poland and Ukraine with Human Skin Microbiota. *Int. J. Mol. Sci.*, 23, 9644. <https://doi.org/10.3390/ijms23179644>
7. Mel'nyk, H. M., Yarnykh, T. H., & Buryak M. V. (2021). Strukturno-mekhanichni doslidzhennya helyu z kyslotoyu hialuronovoyu ta dekametoksynom [Structural and mechanical studies of a gel with hyaluronic acid and decamethoxine]. *Sotsial'na farmatsiya v okhoroni zdorov'ya*, 7, 2, 10–17. <https://doi.org/10.24959/sphhej.21.223> [in Ukrainian].
8. Vlasenko, I. O., & Dzyublyk, I. V. (2024). Obgruntuvannya skladu osnovy emul'siynoyi mazi dlya likuvannya hrybkovykh zakhvoryuvan' shkiry [Justification of the composition of the emulsion ointment base for the treatment of fungal skin diseases]. *Farmats. zhurn.*, 79, 1, 59–67. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.1.24.07> [in Ukrainian].

Надійшла до редакції

Прийнято до друку

Електронна адреса для листування з авторами: valery999@ukr.net

(Бушуєва І. В.)