

Рекомендована д. фармац. наук, проф. Є. В. Гладухом
УДК 615.282:616.586]:615.477.66.014.2
DOI

РОЗРОБКА СКЛАДУ НОВОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ДЛЯ МІСЦЕВОГО ЛІКУВАННЯ МІКОЗУ СТОП У ФОРМІ РІДКОГО ПЛАСТИРУ

©О. О. Ващенко

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Резюме: у статті представлено коротку характеристику рідких пластирів як лікарської форми, а також показано їх переваги порівняно з іншими лікарськими формами для наскрізного застосування. Наведено результати дослідження з фармацевтичної розробки рідкого пластиру для зовнішнього лікування мікозу стоп. Як активний фармацевтичний інгредієнт обрано тербінафіну гідрохлорид. Для приготування пластирної основи використано ацетобутират целюлози, пропіленгліколь та етилацетат.

Ключові слова: мікоз стоп, рідкий пластир, тербінафіну гідрохлорид.

Вступ. У структурі шкірних захворювань грибкові ураження займають домінуюче місце: на їх частку припадає понад 40 % усіх захворювань шкіри та нігтів [11]. До найбільш поширених форм грибкових уражень шкіри належить мікоз стоп [4].

Незважаючи на широкий арсенал протигрибкових лікарських засобів (ЛЗ), поширеність мікозу не лише не зменшилась, а радше, навпаки – спостерігається тенденція до формування стійких форм грибкової інфекції, підвищення її інвазивності та зменшення резистентності макроорганізму [2, 17]. З огляду на це, пошук нових протигрибкових агентів та розробка нових ЛЗ з високою клінічною ефективністю є виправданими та необхідними.

Перспективним у цьому напрямку є впровадження у фармацевтичну та медичну практику ЛЗ у нових лікарських формах (ЛФ), зокрема у формі рідких пластирів, які забезпечують локальну пролонговану дію в зоні ураження.

Методи дослідження: інформаційні (пошук, аналіз та систематизація інформаційного матеріалу); фізичні та фізико-хімічні (опис рідкого пластиру та плівки, розчинність, товщина плівки); фармако-технологічні (час висихання і адгезія плівки); математичні (статистична обробка результатів).

Результати й обговорення. Термін «мікоз стоп» об'єднує грибкове ураження шкіри підшв. і міжпальцевих проміжків стоп, а деякі науковці до цього терміну долучають також грибкове ураження нігтів [4, 6].

Ефективна санація хворого з мікозом стоп є складним завданням, в основі якого лежить мета усунути патологічний агент з організму пацієнта. Вибір протигрибкових препаратів і методик їх застосування проводиться із врахуванням ступеня тяжкості захворювання, що залежить від клінічної форми, віку, статі та супутньої вісцеральної патології хворого [6].

Одним із способів лікування мікозу стоп є місцеве лікування, яке найбільш доцільно проводити при

стертій і сквамозно-гіперкератотичній формах мікозу стоп, тобто при мікозі «сухого типу» [10].

Перспективними для місцевого лікування мікозу стоп є ЛЗ у формі рідких пластирів.

У Державній фармакопеї України рідкі пластири не описано, проте у Класифікаторі ЛФ такі пластири знайшли своє відображення. За визначенням, наведеним у Фармацевтичній енциклопедії [9], рідкі пластири – це леткі рідини природних або синтетичних речовин, які після випаровування розчинника утворюють міцну еластичну плівку на шкірі. Еластичні плівки, які не містять активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), називають шкірними клеями. Їх функція зводиться до фіксування пов'язок. Плівки, які містять АФІ, виконують, окрім фіксуючої дії, відповідну терапевтичну дію. Власне такі рідини називають рідкими пластирами.

Рідкі пластири порівняно з іншими ЛФ для наскрізного застосування володіють рядом переваг: наносяться безпосередньо на уражену ділянку; забезпечують пролонговане вивільнення АФІ; після випаровування розчинника концентрація АФІ в плівці зростає в декілька разів, що призводить до збільшення градієнта концентрації і, відповідно, кращого проникнення в шкіру; утворена плівка служить бар'єром для реінфекції та стримує перенос міцеліальних клітин; зручні в застосуванні.

Для фармацевтичної розробки рідкого пластиру, призначеного для лікування мікозу стоп, як АФІ обрано тербінафіну гідрохлорид (ТГ) у концентрації 1 %, яку визначили за результатами дослідження антимікробної активності.

ТГ – антимікотик III покоління групи аліламінів, що виявляє виражену протигрибкову дію щодо основних збудників мікозу шкіри: дерматофітів, дріжджових та пліснявих грибів [15]. ТГ також активний щодо грампозитивних та грамнегативних бактерій і за своїми антибактеріальними властивостями не поступаєть-

ся гентаміцину, що дозволяє застосовувати ТГ для лікування мікозу стоп, ускладненого бактеріальною інфекцією [16]. Необхідно підкреслити, що ТГ характеризується високою ліпо- та кератофільністю і може акумулюватись в шкірі та нігтях [12].

Загальновідомо, що вагомий вплив на терапевтичну ефективність ЛЗ мають допоміжні речовини, тому вибір ексципієнтів при розробці нового ЛЗ повинен бути теоретично та експериментально обґрунтованим.

До усіх допоміжних речовин, що вводять до складу ЛЗ, незалежно від виду ЛФ висувають такі принципові вимоги: забезпечення передбачуваної функції ЛЗ; сумісність між собою та із АФІ; відсутність токсичної, сенсibiliзуючої і подразнювальної дії.

Основними технологічними вимогами до допоміжних речовин, що застосовуються при виробництві рідких пластирів, є: забезпечити однорідність розчину, а після його висихання – утворення однорідної еластичної плівки з належними адгезійними властивостями.

Залежно від призначення склад пластирів варіює, проте можна виокремити три базові групи допоміжних речовин, які в комбінації утворюють пластирну основу. Це плівкоутворювальні речовини, розчинники та пластифікатори.

Для опрацювання пластирної основи як плівкоутворювальну речовину обрано ацетобутират целюлози (АБЦ) з високою молекулярною масою, що за своїми фізико-хімічними властивостями є аналогом нітроцелюлози, проте завдяки присутності бутиральних груп володіє кращою водо-, світло- і термостійкістю [5, 8].

Принциповою характеристикою рідких пластирів є час висихання плівки, який, в основному, залежить від швидкості випаровування розчинника. Враховуючи це як розчинник було обрано етилацетат (ЕА). Порівняно із швидкістю випаровування діетилового ефіру, яку прийнято за одиницю вимірювання леткості розчинників, відносна швидкість випаровування ЕА лише 2,9 [8]. До переваг цього розчинника можна також віднести хорошу розчинувальну здатність, низьку токсичність, порівняно слабкий запах і відносно низьку вартість [3].

У процесі формування плівки може виникати внутрішня напруга, що буде погіршувати такі механічні властивості покриття, як міцність, еластичність і адгезія. Для попередження цього процесу до складу пластиру вводять пластифікатори. Основними вимогами, що висуваються до пластифікаторів, є: термодинамічна сумісність з полімерами; низька леткість; відсутність токсичності; хімічна стійкість [1].

У целюлозних композиціях як пластифікатор часто застосовують пропіленгліколь (ПГ) – двоатомний спирт, який, на відміну від інших гліколів, не шкідливий навіть при тривалому вдиханні парів і не викликає отруєння при випадковому прийомі всередину.

ПГ змішується з більшістю органічних розчинників, в т. ч. з ЕА [13].

Нашкірний шлях введення АФІ є дещо ускладненим шляхом доставки діючої речовини, що пов'язано з складною структурою шкіри та її функціонуванням як бар'єру щодо чужорідних речовин. Швидкість, з якою речовина мігрує через шкіру, визначається молекулярною масою цієї речовини, а також ліпофільністю. Проте на швидкість проникнення можна впливати, вводячи до складу ЛЗ пенетранти. Ідеальний пенетрант повинен специфічно покращувати проникність сполуки через верхній шар шкіри, при цьому не виявляти побічних ефектів і не впливати на властивості АФІ. ПГ зменшує зв'язок «АФІ-тканина» і таким чином полегшує проникнення діючої речовини [13].

Окрім пластифікуючої та пенетруючої дії, ПГ виявляє протимікробну активність і консервуючі властивості [14].

З метою підбору необхідної концентрації полімеру та пластифікатора вивчали час висихання і адгезію плівок із різним вмістом вказаних речовин. Одночасно досліджували вплив введення ТГ до складу пластиру. Слід зазначити, що в експериментальних основах ТГ розчинний. Всього досліджено 12 зразків, що мали вигляд безбарвних рухомих в'язких рідин з характерним запахом.

Час висихання плівки – проміжок часу, протягом якого досягається певний ступінь висихання при заданій товщині плівки та при певних умовах висушування [3]. Дослідження проводили при температурі (20±5) °С у приміщенні, захищеному від пилу, протягів та прямого потрапання сонячних променів. Реєстрували час висихання одношарової плівки до такого ступеня, коли при легкому дотику ватної кульки до плівки на ній не залишалась вата. Результати дослідження представлено в таблиці 1.

Як видно з даних, наведених у таблиці 1, при збільшенні концентрації як АБЦ, так і ПГ зростає час висихання плівки. Примітно, що введення ТГ зумовлює деяке скорочення часу висихання.

При визначенні оптимальних концентрацій допоміжних речовин враховували, що занадто швидке висихання плівки може спричинити виникнення внутрішньої напруги в плівці та погіршення її технологічних властивостей. Дуже повільне висихання плівки буде спричиняти труднощі у застосуванні такого пластиру.

Одночасно було оцінено зовнішній вигляд плівки. Зовнішній вигляд вважається задовільним, якщо утворена плівка прозора, однорідна та не містить сторонніх включень. Визначено, що досліджуваний параметр усіх зразків відповідає встановленій нормі.

Важливою якісною характеристикою плівки є її адгезійні властивості. Визначення адгезії плівок (нанесених у два шари, без міжшарового висушування) проводили методом решітчастих надрізів [7]. Результати дослідження показано в таблиці 2.

Таблиця 1. Залежність часу висихання плівки від складу рідкого пластиру (ЕА – до 100,0)

| Концентрація інгредієнта, % | | | Час висихання, с |
|-----------------------------|----|----|------------------|
| АБЦ | ПГ | ТГ | |
| 5 | 5 | - | 19,8 ± 0,58 |
| | 5 | 1 | 18,8 ± 0,80 |
| | 10 | - | 33,2 ± 0,58 |
| | 10 | 1 | 30,4 ± 0,51 |
| 7 | 5 | - | 48,4 ± 0,58 |
| | 5 | 1 | 45,4 ± 0,40 |
| | 10 | - | 57,0 ± 0,45 |
| | 10 | 1 | 52,2 ± 0,58 |
| 10 | 5 | - | 110,8 ± 0,73 |
| | 5 | 1 | 99,8 ± 0,86 |
| | 10 | - | 141,2 ± 0,74 |
| | 10 | 1 | 134,2 ± 0,49 |

Таблиця 2. Залежність адгезії плівки від складу рідкого пластиру (ЕА – до 100,0)

| Концентрація інгредієнта, % | | | Адгезія, бали |
|-----------------------------|----|----|---------------|
| АБЦ | ПГ | ТГ | |
| 5 | 5 | - | 3,17 ± 0,43 |
| | 5 | 1 | 3,00 ± 0 |
| | 10 | - | 3,50 ± 0,57 |
| | 10 | 1 | 3,33 ± 0,54 |
| 7 | 5 | - | 2,67 ± 0,54 |
| | 5 | 1 | 2,33 ± 0,54 |
| | 10 | - | 3,00 ± 0,67 |
| | 10 | 1 | 2,83 ± 0,43 |
| 10 | 5 | - | 2,83 ± 0,79 |
| | 5 | 1 | 2,67 ± 0,54 |
| | 10 | - | 3,00 ± 0,66 |
| | 10 | 1 | 2,83 ± 0,43 |

Як видно з даних, наведених в таблиці 2, адгезія усіх зразків практично однакова, проте слабшу адгезію показали зразки з концентрацією плівкоутворюючої речовини 5 %. Необхідно також вказати, що при меншій концентрації ПГ адгезія плівок краща. Введення ТГ до складу пластиру також дещо покращує адгезійні властивості плівкового покриття.

За результатами дослідження часу висихання та адгезії плівок визначено, що оптимальною концентрацією АБЦ у складі рідкого пластиру є 7 %.

При розробці плівкоутворюючих ЛЗ важливо, щоб АФІ мали можливість дифундувати з плівки, що, безумовно, залежить від товщини утвореної плівки. З огляду на це, було виміряно товщину плівок зразків, що містили АБЦ у концентрації 7 %. Заміряли

товщину одношарових і багатшарових (утворених з міжшаровим висушуванням) плівок. Результати вимірювання товщини плівок пластирних основ без ТГ з вмістом ПГ 5 % і 10 % проілюстровано на рисунку 1.

Встановлено, що при збільшенні концентрації пластифікатора товщина плівки збільшується.

Вплив введення ТГ до основи пластиру на товщину отриманої плівки показано на рисунку 2.

Як видно з рисунка 2, введення ТГ до пластирної основи зумовлює збільшення товщини утвореної плівки, при цьому при нанесенні трьох шарів товщина плівки зменшується порівняно з товщиною двошарової плівки, що можна пояснити покращенням взаємопроникнення плівок при заданій товщині.

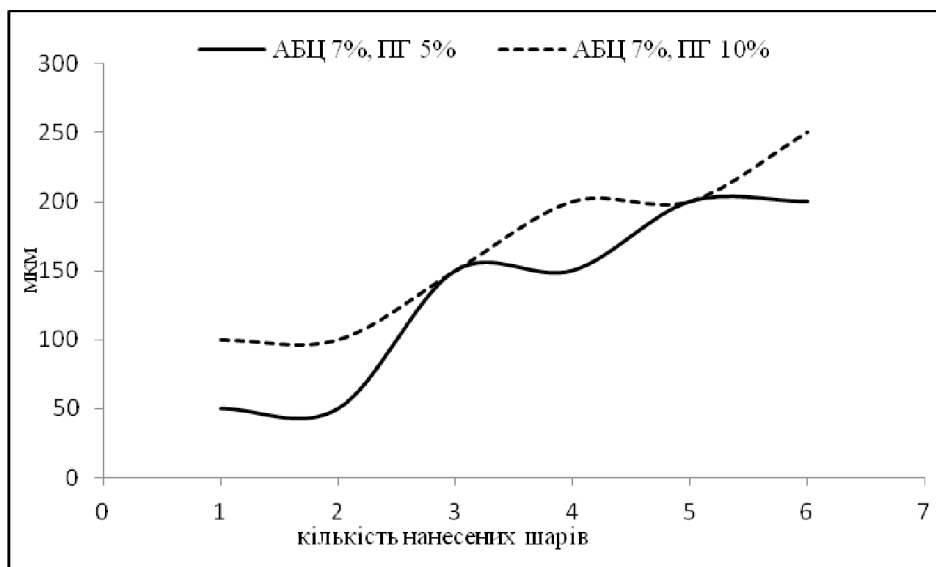


Рис. 1. Залежність товщини плівки від концентрації ПГ у пластирній основі.

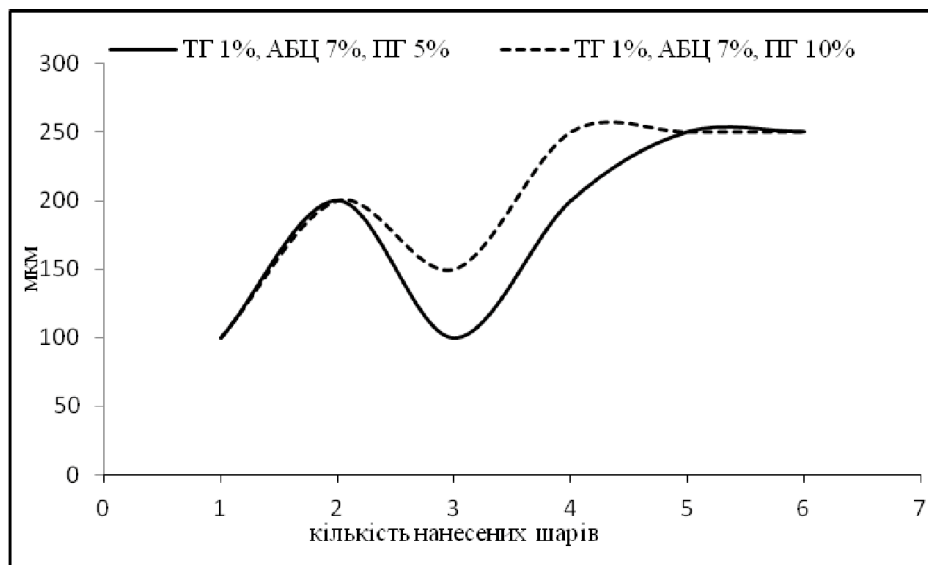


Рис. 2. Вплив ТГ на товщину плівки пластиру.

Результати вимірювання товщини плівки засвідчили, що оптимальною концентрацією ПГ в пластирі є 5 %.

Таким чином, проведені дослідження дозволили розробити склад нового протигрибкового ЛЗ у формі рідкого пластиру. Як АФІ було обрано ТГ у концентрації 1 %, як допоміжні речовини до складу пластиру введено плівкоутворювальну речовину АБЦ, пластифікатор з пенетруючими властивостями ПГ, роз-

чинник ЕА в кількостях, необхідних для досягнення бажаних показників якості готового ЛЗ.

Висновки. Лікування мікозу стоп є важливою проблемою сучасної медицини. Перспективним у цьому напрямку є впровадження у практику нових ЛЗ у різних ЛФ, зокрема у формі рідких пластирів, які мають ряд переваг порівняно з іншими ЛФ. З цієї метою теоретично та експериментально обґрунтовано склад протигрибкового рідкого пластиру з ТГ.

Література

1. Барштейн Р. С. Пластификаторы для полимеров / Р. С. Барштейн, В. И. Кириллович, Ю. Е. Носовский. – М. : Химия, 1982. – 99 с.
2. Ващенко О. О. Дослідження асортименту антимікотиків для зовнішнього застосування / О. О. Ващенко, Т. Г. Калинюк, Г. Д. Гасюк // Фармацевтичний часопис. – 2010. – № 2. – С. 47–53.
3. Ващенко О. О. Фармацевтична розробка лікарського засобу для місцевого лікування оніхомікозу / О. О. Ващенко, Т. В. Скорохода, Т. Г. Калинюк // Вісник фармації. – 2011. – № 2 (66). – С. 11–14.
4. Котрехова Л. П. Этиология, патогенез, клинические формы микоза стоп и основные методы его лечения / Л. П. Котрехова // РМЖ. – 2010. – № 12. – С. 770–773.
5. Лившиц М. Л. Лакокрасочные материалы : справочник / М. Л. Лившиц, Б. И. Пшиялковский. – М., 1982. – С. 254–296.
6. Ломоносов К. М. Микозы стоп в практике врача-дерматолога / К. М. Ломоносов, Д. В. Игнатъев // Consilium medicum [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.consilium-medicum.com/article/18203>.
7. Материалы лакокрасочные. Методы определения адгезии: ГОСТ 15140-78. – [Чинний від 1979-01-01]. – М. : ИПК Издательство стандартов, 2001. – 12 с.
8. Орлова О. В. Технология лаков и красок: учебник для техникумов / О. В. Орлова, Т. Н. Фомичева. – М. :

Химия, 1990. – 384 с.

9. Орловецька Н. Ф. Рідкі ліки для зовнішнього застосування / Н. Ф. Орловецька // Фармацевтична енциклопедія [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/11119/ridki-liki-dlya-zovnishnogo-zasto-suvannya>.
10. Сергеев А. Ю. Диагностика и лечение микозов кожи и ногтей / А. Ю. Сергеев, О. Л. Иванов [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.medicina-online.ru/articles/40039/>.
11. Халдин А. А. Клинико-этиологическая эффективность «Ламизил спрея 1 %» при лечении грибковых поражений крупных складок кожи / А. А. Халдин, А. А. Цыкин, И. М. Изюмова // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2012. – № 4 (47). – С. 102–107.
12. Elewski B. Safety and tolerability of oral antifungal agents in the treatment of fungal nail diseases: a proven reality / B. Elewski, A. Tavakkol // Journal of Therapeutic and Clinical Risk Management. – 2005. – № 1 (4). – P. 299–306.
13. Evenbratt H. Effect of pentane-1,5-diol and propane-1,2-diol on percutaneous absorption of terbinafine / H. Evenbratt, J. Faergemann // Acta Dermato-Venereologica. – 2009. – № 89. – P. 126–129.
14. Faergemann J. The in vitro activity of pentane-1,5-diol

against aerobic bacteria. A new antimicrobial agent for topical usage? / J. Faergemann, T. Hedner, P. Larsson // *Acta Dermato-Venereologica*. – 2005. – № 85. – P. 203–205.

15. Goswami P.D. Stability-indicating RP-HPLC method for analysis of terbinafine hydrochloride in bulk and in tablet dosage form / P.D. Goswami // *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. – 2013. – Vol. 5, Suppl.3. – P. 536–540.

16. Nolting S. Clinical relevance of the antibacterial activity of terbinafine: a contralateral comparison between 1 % terbinafine cream and 0,1 % gentamicin sulfate cream in pyoderma / S. Nolting, M. Bräutigam // *Br J Dermatol*. – 1992. – Vol. 26, Suppl 39. – P. 56–60.

17. Vandeputte P. Antifungal resistance and new strategies to control fungal infections / P. Vandeputte, S. Ferrari, A. Coste // *International Journal of Microbiology*. – 2012. – Vol. 2012. – Article ID 713687. – 26 p.

РАЗРАБОТКА СОСТАВА НОВОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА ДЛЯ МЕСТНОГО ЛЕЧЕНИЯ МИКОЗА СТОП В ФОРМЕ ЖИДКОГО ПЛАСТЫРЯ

О. А. Ващенко

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

Резюме: в статье представлена краткая характеристика жидких пластырей как лекарственной формы, а также показаны их преимущества по сравнению с другими лекарственными формами для кожного применения. Приведены результаты исследования по фармацевтической разработке жидкого пластыря для наружного лечения микоза стоп. Как активный фармацевтический ингредиент избран тербинафина гидрохлорид. Для приготовления пластырной основы использовано ацетобутират целлюлозы, пропиленгликоль и этилацетат.

Ключевые слова: микоз стоп, жидкий пластырь, тербинафина гидрохлорид.

DEVELOPMENT OF COMPOSITION OF NEW DRUG PRODUCT FOR TOPICAL TREATMENT OF FOOT MYCOSIS IN THE FORM OF LIQUID PLASTER

О. О. Vashchenko

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv

Summary: The article represents a brief description of liquid plasters as a dosage form and their advantages compared to other dosage forms for cutaneous application. The results of investigations on the pharmaceutical development of the liquid plaster for topical treatment of foot mycosis are shown. Terbinafine hydrochloride was selected as an active pharmaceutical ingredient. Cellulose acetate butyrate, propylene glycol and ethyl acetate were used to prepare the plaster base.

Key words: foot mycosis, liquid plaster, terbinafine hydrochloride.

Отримано 19.05.2015