



Обґрунтування раціональної концентрації діючих речовин мазі для лікування алергічних дерматитів, що ускладнені грибковою інфекцією

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Ключові слова: мазь, дерматит.

Сьогодні у зв'язку зі стрімким ростом кількості алергічних захворювань шкіри, що ускладнені вторинною грибковою інфекцією, особливої актуальності набуває створення нових лікарських засобів із комплексною протиалергічною та протигрибковою дією для їх місцевого лікування. У процесі розробки мазі під умовною назвою «Алерголік» із метою визначення її раціонального складу здійснили мікробіологічні дослідження, під час яких обґрунтували концентрації екстракту кореня солодки, тербінафіну гідрохлориду та ефірної олії лаванди у складі лікарського препарату, що досліджувався. Встановили під час вивчення гострої токсичності розробленої лікарської форми її приналежність до IV класу малотоксичних речовин за загальноприйнятою класифікацією К. К. Сидорова. Це свідчить про правильність вибору діючих речовин препарату та їхніх концентрацій.

Обоснование рациональной концентрации действующих веществ мази для лечения аллергических дерматитов, осложнённых грибковой инфекцией

О. А. Рухмакова, Т. Г. Ярних, Л. Н. Малоштан, Е. Ю. Яценко, Эсам Зургани А. Зегхдани

На сегодняшний день в связи со стремительным ростом количества аллергических заболеваний кожи, осложнённых вторичной грибковой инфекцией, особую актуальность приобретает создание новых лекарственных средств с комплексным противоаллергическим и противогрибковым действием для их местного лечения. В процессе разработки мази под условным названием «Аллерголик» с целью определения ее рационального состава проведены микробиологические исследования, в ходе которых были обоснованы концентрации экстракта корня солодки, тербинафина гидрохлорида и эфирного масла лаванды в составе исследуемого лекарственного препарата. Изучение острой токсичности разработанной лекарственной формы установило его принадлежность к IV классу малотоксичных веществ по общепринятой классификации К.К. Сидорова. Это свидетельствует о правильности выбора действующих веществ препарата и их концентраций.

Ключевые слова: мазь, химических веществ действие и применение, дерматит, микозы.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2015. – № 2 (18). – С. 75–78

Substantiation of the active ingredients rational concentration of ointment for treatment of allergic dermatitis complicated by fungal infection

О. А. Rukhmakova, Т. G. Yarnykh, L. N. Maloshtan, E. Yu. Yatsenko., Esam Zurgani A. Zegkhvani

Aim. Due to the rapid growth of number of allergic skin diseases complicated by secondary fungal infection, creation of new drugs with an integrated anti-allergic and anti-fungal action for their local treatment is especially important.

Methods and results. In the process of developing an ointment under conventional name “Allergolik” microbiological studies have been conducted to determine its rational composition. Concentrations of licorice root extract, terbinafine hydrochloride and lavender essential oil have been substantiated as parts of the studied medication. Study of acute toxicity of the developed dosage form has set that it belongs to the IV class of low-toxic substances due to the standard classification of K.K. Sidorova.

Conclusion. This testifies the correctness of the choice of drug active ingredients and their concentrations.

Key words: Ointment, Chemical Actions and Uses, Dermatitis, Mycoses.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2015; № 2 (18): 75–78

У зв'язку зі стрімким зростанням кількості алергічних захворювань шкіри, що ускладнені вторинною грибковою інфекцією, особливої актуальності для їх ефективного місцевого лікування набуває створення лікарських засобів із широким спектром фармакологічної дії [1,2,3].

У сучасній дерматологічній практиці найбільш часто з метою терапії цієї патології шкіри використовують м'які лікарські засоби – мазі. Доволі широке застосування цієї лікарської форми зумовлене наявністю таких її переваг:

можливість введення до складу мазей різних лікарських речовин (рідких, м'яких, твердих), досягнення високої концентрації лікарських речовин у шкірі, відносна простота та безпечність застосування мазей у порівнянні з іншими лікарськими формами, економічність і технологічність м'яких лікарських засобів [4,5].

Однак на сучасному фармацевтичному ринку є лише один лікарський препарат із комплексною протиалергічною та протигрибковою дією у формі мазі – мазь «Фладекс» [6], що викликає необхідність створення нових

засобів для місцевого лікування алергічних дерматитів, що ускладнені грибковою інфекцією.

Мета роботи

Експериментальне обґрунтування вибору діючих речовин мазі під умовною назвою «Алерголік» для лікування алергічних дерматитів, що ускладнені грибковою інфекцією.

Матеріали і методи дослідження

Вивчивши асортимент і фармакологічні властивості лікарських рослин і речовин синтетичного походження, які можуть бути використані в терапії алергічних дерматитів, що ускладнені грибковою інфекцією, обрали екстракт кореня солодки, тербінафіну гідрохлорид та ефірну олію лаванди як діючі речовини для створення мазі для лікування цієї патології

Відомо, що гліциризинова кислота екстракту кореня солодки має властивості антагоніста ацетилхоліну, гістаміну та інших сполук, що викликають розвиток алергічних захворювань. Отже, лікувальні властивості екстракту кореня солодки роблять його перспективним антиалергійним агентом, ефективним при лікуванні алергічних дерматитів [7,8].

Тербінафіну гідрохлорид – протигрибкова речовина, котра зарекомендувала себе як високоефективний засіб системної та місцевої терапії грибкових уражень шкіри. Має найбільш високу серед інших антимікотиків активність щодо грибів, які викликають більшість (до 94%) мікозів [9].

Ефірна олія лаванди при алергічних дерматитах доволі активно сприяє регенерації пошкоджених ділянок шкіри. Крім того, пригнічує розвиток цілої низки мікроорганізмів, особливо грибів роду *Candida*, що мають етіопатогенетичне значення в розвитку дерматомікозів [10].

З метою обґрунтування раціональної концентрації екстракту кореня солодки, тербінафіну гідрохлориду та ефірної олії лаванди у складі мазі «Алерголік» (а також вивчення її специфічної активності) були проведені мікробіологічні й фармакологічні дослідження.

Вивчення протигрибкової та антимікробної активності здійснили на базі кафедри мікробіології, вірусології та імунології Національного фармацевтичного університету (НФаУ) в лабораторії мікробіологічних та імунологічних досліджень під керівництвом д. мед. н., професора Н.І. Філімонової.

Визначення антибактеріальних властивостей препарату здійснили методом дифузії в агар із використанням еталонних штамів мікроорганізмів: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Candida albicans* ATCC 885/653.

Фармакологічні дослідження виконали на базі кафедри фізіології та анатомії людини НФаУ у проблемній лабораторії морфофункціональних досліджень під керівництвом д. біол. н., професора Л.М. Малоштан.

Результати та їх обговорення

Для визначення антибактеріальної чутливості екстракту кореня солодки приготували його 2%, 3%, 4%, 5% і 7% водні розчини, що апробовані на штаммах культур (табл. 1).

Таблиця 1

Антимікробна активність розчинів екстракту кореня солодки

| Концентрація розчину | Діаметри зон затримки росту, мм | | | |
|----------------------|---------------------------------|--------------------|---------------------------|--------------------------|
| | St. aureus ATCC 25923 | E. coli ATCC 25922 | Ps. aeruginosa ATCC 27853 | C. albicans ATCC 885/653 |
| 2% | 12,3±0,5 | 15,8±1,7 | ріст | 21,0±1,8 |
| 3% | 13,3±2,5 | 16,8±2,3 | ріст | 24,5±1,8 |
| 4% | 17,6±1,8 | 20,8±2,3 | ріст | 24,8±1,2 |
| 5% | 19,8±2,4 | 23,6±1,6 | ріст | 31,6±1,6 |
| 7% | 18,0±1,6 | 21,0±1,7 | ріст | 25,2±1,5 |

Примітки: n=5; P=95%.

Як видно з таблиці 1, максимальні діаметри зон затримки росту мікроорганізмів відзначаються для розчину екстракту кореня солодки з концентрацією 5%, збільшення надалі його концентрації не призводить до посилення антимікробної активності.

Стосовно грибів роду *Candida* 5% розчин екстракту кореня солодки чинить виражену протигрибкову дію, діаметр зон затримки росту еталонних штамів *Candida albicans* ATCC 885/653 становить (31,6±1,6) мм.

У таблицях 2 і 3 наведені дані щодо антимікробної активності тербінафіну гідрохлориду та ефірної олії лаванди.

Таблиця 2

Антимікробна активність тербінафіну гідрохлориду

| Концентрація розчину | Діаметри зон затримки росту, мм | | | |
|----------------------|---------------------------------|--------------------|---------------------------|--------------------------|
| | St. aureus ATCC 25923 | E. coli ATCC 25922 | Ps. aeruginosa ATCC 27853 | C. albicans ATCC 885/653 |
| 0,25% | ріст | 14,5±1,9 | ріст | 40,0±1,4 |
| 0,5% | ріст | 23,3±2,2 | 11,6±2,1 | 47,5±2,1 |
| 0,75% | ріст | 22,8±1,9 | 11,2±1,2 | 46,8±1,6 |
| 1% | ріст | 20,3±1,6 | 11,0±1,3 | 45,0±1,7 |

Примітки: n=5; P=95%.

Таблиця 3

Антимікробна активність ефірної олії лаванди

| Концентрація розчину | Діаметри зон затримки росту, мм | | | |
|----------------------|---------------------------------|--------------------|---------------------------|--------------------------|
| | St. aureus ATCC 25923 | E. coli ATCC 25922 | Ps. aeruginosa ATCC 27853 | C. albicans ATCC 885/653 |
| 0,25% | ріст | 11,4±1,9 | ріст | 18,6±1,7 |
| 0,5% | ріст | 13,8±1,6 | ріст | 21,5±1,4 |
| 0,75% | ріст | 11,5±1,7 | ріст | 20,4±1,2 |

Примітки: n=5; P=95%.

Згідно з даним (табл. 2), тербінафіну гідрохлорид у концентрації 0,5% чинить виражену протигрибкову дію щодо еталонних штамів *Candida albicans* ATCC 885/653, діаметр зон затримки росту мікроорганізмів становить (47,5±2,1) мм.

Таблиця 4

Вивчення гострої токсичності мазі «Алерголік» на щурах при нашкірному нанесенні, n=6

| Група | Стать | Доза, мг/кг | Кількість тварин у групі | | Ефект, що спостерігали |
|--------------------|--------|-------------|--------------------------|-------|-------------------------|
| | | | загиблих | живих | |
| Інтактний контроль | Самці | – | 0 | 6 | Шкірний покрив без змін |
| | Самиці | – | 0 | 6 | Шкірний покрив без змін |
| Мазь «Алерголік» | Самці | 2810 | 0 | 6 | Шкірний покрив без змін |
| | Самиці | 2810 | 0 | 6 | Шкірний покрив без змін |

Дані, що наведені в таблиці 3, засвідчили: ефірна олія лаванди також володіє достатньо вираженою проти-грибковою активністю щодо еталонних штамів мікро-організмів, які досліджувалися. Оптимальною визначена її концентрація 0,5%.

Надалі під час експериментального вивчення анти-мікробних властивостей суміші субстанцій, що досліджували, доведено синергізм їхніх дії, раціональними у складі мазі «Алерголік» визначені такі концентрації діючих речовин: екстракт кореня солодки – 3%, тербінафіну гідрохлорид – 0,5%, ефірна олія лаванди – 0,5%.

Мазь готували за загальними правилами приготування м'яких лікарських форм. Враховуючи фізико-хімічні властивості діючих речовин, зокрема їхню розчинність, екстракт кореня солодки вводили до складу мазі у вигляді водного розчину, тербінафіну – у вигляді розчину у пропіленгліколі, а ефірну олію лаванди – у вигляді розчину в етанолі (96%).

Враховуючи, що мазь є засобом для зовнішнього застосування, вивчили її можливу токсичну дію при одноразовому нашкірному нанесенні. Оцінювання токсичності виконали за загальноприйнятою класифікацією К.К. Сидорова.

Гостру токсичність вивчали на білих безпородних щурах, яким одноразово на вистрижені ділянки шкіри наносили мазь «Алерголік» у максимальній дозі четвертого класу токсичності з урахуванням шляху введення

(2810 мг/кг). Під час спостереження за тваринами протягом двох тижнів не зафіксували загибелі жодної з тварин, не виявили проявів інтоксикації. Шкірні покриви та рефлекторна збудливість у всіх тварин після одноразового нанесення мазі «Алерголік» були без змін.

Результати досліджень, що наведені в таблиці 4, свідчать про відсутність токсичного впливу мазі під умовною назвою «Алерголік» при одноразовому нашкірному нанесенні щурам.

Отже, відповідно до загальноприйнятої класифікації К.К. Сидорова мазь під умовною назвою «Алерголік» належить до IV класу малотоксичних речовин (ЛД₅₀>2810 мг/кг).

Висновки

1. Експериментально обґрунтовано вибір діючих речовин мазі під умовною назвою «Алерголік» для лікування алергічних дерматитів, що ускладнені грибковою інфекцією.

2. На підставі даних мікробіологічних досліджень обґрунтовано концентрацію екстракту кореня солодки, тербінафіну гідрохлориду та ефірної олії лаванди у складі лікарського препарату.

3. Вивчення гострої токсичності розробленої лікарської форми засвідчило її приналежність до IV класу малотоксичних речовин за загальноприйнятою класифікацією К.К. Сидорова.

Список літератури

1. Аллергология и иммунология: национальное руководство / под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 649 с.
2. Резніченко Н.Ю. Алергічний контактний дерматит: сучасні уявлення про лікування на основі огляду наукової літератури / Н.Ю. Резніченко // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2013. – №3(13). – С. 69–72.
3. Tanei R. Clinical analyses of atopic dermatitis in the aged / R. Tanei, K. Katsuoka // J. Dermatol. – 2008. – №35. – P. 562–569.
4. Коган Б.Г. Новые европейские подходы в терапии резистентных форм аллергодерматозов / Б.Г. Коган, Е.А. Верба // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2013. – №1(48). – С. 137–143.
5. Sehgal V.N. Atopic dermatitis: current options and treatment plan / V.N. Sehgal, G. Srivastava, S. Dogra // Skinmed. – 2010. – Vol. 8. – №6. – P. 335–344.
6. Компендиум 2012 – лекарственные препараты / под ред. В.Н. Коваленко. – К.: Морион, 2012. – Режим доступу: <http://compendium.com.ua>.
7. Глицерризиновая кислота / Г.А. Толстикова, Л.А. Балтина, Э.Э. Шульц и др. // Биоорганическая химия. – 1997. – Т. 23. – №9. – С. 691–709.

8. Лекарственные средства из растений (указатель): учеб. пособ. для студ. фарм. ф-та / Г.М. Федосеева, Е.Г. Горячкина, В.М. Минович; ГБОУ ВПО ИГМУ Минздравсоцразвития России. – Иркутск: ИГМУ, 2011. – 74 с.
9. Болотная Л.А. Роль тербинафина в терапии грибковых поражений кожи / Л.А. Болотная // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2012. – №4(47). – С. 108–115.
10. Флавоноиды и терпеноиды цветков лаванды колосовой / М. Ламрини, В.А. Куркин, П.Г. Мизина и др. // Химия растительного сырья. – 2008. – №1. – С. 77–80.

References

1. Haitov, R. M., & Il'ina, N. I. (Eds.) (2009). Allergologiya i immunologiya: nacional'noe rukovodstvo [Allergy and Immunology: national leadership]. Moscow: GEOTAR-Media. [in Russian].
2. Rieznicenko, N. Yu. (2013). Alerhichnyi kontaktnyi dermatyt: suchasni uiavlennia pro likuvannia na osnovi ohliadu naukovoi literatury [Allergic contact dermatitis: current understanding of treatment based on a review of scientific literature]. *Aktualni pytannia farmatsevtichnoi i medychnoi nauky ta praktyky*, 3(13), 69–72. [in Ukrainian].

3. Tanei, R., & Katsuoka, K. (2008). Clinical analyses of atopic dermatitis in the aged. *J. Dermatol*, 35, 562–569. doi: 10.1111/j.1346-8138.2008.00524.x.
4. Kogan, B. G., & Verba, Ye. A. (2013). Novye evropejskie podkhody v terapii rezistentnykh form allergodermatozov [New European approaches in the treatment of resistant forms of allergic dermatitis]. *Ukrainskyi zhurnal dermatolohii, venerolohii, kosmetolohii*, 1(48), 137–143. [in Ukrainian].
5. Sehgal, V. N., Srivastava, G., & Dogra, S. (2010). Atopic dermatitis: current options and treatment plan. *Skinmed*, 8(6), 335–344.
6. Kovalenko, V. N. (Ed.) (2012). *Kompendium 2012 – lekarstvennye preparaty* [Compendium 2012 – medicines]. Kyiv: Morion. Retrieved from <http://compendium.com.ua>. [in Ukrainian].
7. Tolstikov, G. A., Shults, E. E., & Baltina L. A. (1997). Glicirrizinovaya kislota [Glycyrrhizic acid]. *Bioorganicheskaya khimiya*, 23(9), 691–709. [in Russian].
8. Fedoseeva, G. M., Goryachkina, E. G., & Mirovich, V. M. (2011). *Lekarstvennye sredstva iz rastenij (ukazatel')* [Medicines from plants (pointer)]. Irkutsk: ISMU. [in Russian].
9. Bolotnaya, L. A. (2012). Rol' terbinafina v terapii gribkovykh porazhenij kozhi [The role of terbinafine in the treatment of fungal infections of the skin]. *Ukrainskyi zhurnal dermatolohii, venerolohii, kosmetolohii*, 4(47), 108–115. [in Ukrainian].
10. Lamrini, M., Kurkin, V. A., Mizina, P. G., Belyaeva, M. V., Arutyunov, Yu. I., & Onychak, L. A. (2008). Flavonoidy i terpenoidy cvetkov lavandy kolosovoj [Flavonoids and terpenoids lavender flowers]. *Himiya rastitel'nogo syr'ya*, 1, 77–80. [in Russian].

Відомості про авторів:

Рухмакова О. А., к. фарм. н., доцент каф. технології ліків, Національний фармацевтичний університет, E-mail: olynka22@rambler.ru.
Ярних Т. Г., д. фарм. н., професор, зав. каф. технології ліків, Національний фармацевтичний університет.
Малоштан Л. М., д. фарм. н., професор, зав. каф. фізіології та анатомії людини, Національний фармацевтичний університет.
Яценко О. Ю., к. фарм. н., доцент каф. фізіології та анатомії людини, Національний фармацевтичний університет.
Есам Зургани А. Зегхдани, аспірант каф. фізіології та анатомії людини, Національний фармацевтичний університет.

Сведения об авторах:

Рухмакова О. А., к. фарм. н., доцент каф. технологии лекарств, Национальный фармацевтический университет, E-mail: olynka22@rambler.ru.
Ярних Т. Г., д. фарм. н., профессор, зав. каф. технологии лекарств, Национальный фармацевтический университет.
Малоштан Л. М., д. фарм. н., профессор, зав. каф. физиологии и анатомии человека, Национальный фармацевтический университет.
Яценко О. Ю., к. фарм. н., доцент каф. физиологии и анатомии человека, Национальный фармацевтический университет.
Эсам Зургани А. Зегхдани, аспирант каф. физиологии и анатомии человека, Национальный фармацевтический университет.

Information about authors:

Rukhmakova O. A., Ph.D., Associate Professor of Drugs Technology Department, National University of Pharmacy, E-mail: olynka22@rambler.ru.
Yarnykh T. G., Dr.hab., Professor, Head of Drugs Technology Department, National University of Pharmacy.
Maloshtan L. N., Dr.hab., Professor, Head of Human Physiology and Anatomy Department, National University of Pharmacy.
Yatsenko E. Yu., Ph.D., Associate Professor of Human Physiology and Anatomy Department, National University of Pharmacy.
Esam Zurgani A. Zeghdani, Postgraduate student of Human Physiology and Anatomy Department, National University of Pharmacy.

Надійшла в редакцію 16.02.2015 р.