



Изучение влияния основ-носителей на биофармацевтические свойства пасты для терапии онихомикозов

В. В. Луць¹, В. В. Гладышев¹, А. П. Лисянская¹, А. Д. Дюдюк²

¹Запорожский государственный медицинский университет, Украина, ²ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днипро, Украина

По данным европейских и американских авторов, распространенность онихомикозов в мире составляет от 8,0 до 26,9 %. Местное лечение онихомикоза в большинстве случаев – единственный приемлемый метод терапии, прежде всего из-за высокой безопасности. Этиотропную топическую фармакотерапию данной патологии проводят дерматомикотическими лекарственными средствами: кремами, мазями, гелями, растворами. К специфическим лекарственным формам для терапии онихомикоза следует отнести лаки для ногтей. Однако терапия антимикотическими лаками достаточно эффективна только в случае лечения поверхностной белой и дистально-латеральной форм онихомикоза, когда поражено менее 1/3 ногтевой пластинки. Также их широкое применение ограничивает длительность применения (от 6 месяцев до 1 года) и высокая затратность терапии. В связи с этим представляется рациональным создание специфической мягкой лекарственной формы для терапии онихомикозов без удаления ногтевой пластинки, позволяющей сочетать высокую эффективность лекарственных веществ даже при поражении ногтевого ложа, разумную длительность лечения и его экономическую доступность. Эти эффекты возможно достичь путем комбинирования в мягкой лекарственной форме для нанесения на ногтевые пластинки – пасте – веществ с кератолитическим и антимикотическим действием. При этом более рациональным представляется использованием в качестве кератолитиков композиций кислот, приводящих к снижению pH в ткани ногтевой пластинки и ингибированию роста грибов, а также обеспечивающих пенетрацию активно действующих компонентов пасты для терапии онихомикозов. Научный и практический интерес представляет создание мягкой лекарственной формы для топического лечения грибковых поражений ногтевых пластинок с биологически активными субстанциями из группы неспецифических противогрибковых веществ (2-меркаптобензтиазол, хинозол), обладающих широким спектром противогрибковой, антибактериальной активности и безвредностью.

Цель работы – биофармацевтическое обоснование оптимальной основы-носителя мягкой лекарственной формы – пасты для этиотропной терапии онихомикозов.

Материалы и методы. В качестве носителей для разрабатываемого фармакотерапевтического средства изучены гидрофобные и эмульсионные основы-носители, устойчивые к комбинированию с достаточно агрессивными кератолитическими веществами и описанные в научной литературе. В качестве активных фармацевтических ингредиентов для антимикотической пасты использовали 2-меркаптобензтиазол и хинозол в концентрациях 10 % и 10 % соответственно, обеспечивающие оптимальный уровень противогрибковой активности. В качестве кератолитических средств использовали вещества, традиционно применяющиеся для онихолизиса: мочевины, смеси салициловой и бензойной кислот в концентрациях, описанных в специализированной литературе. Хинозол оказывает также кератолитический эффект и используется для этого в рецептурах хинозолово-салицилового, хинозолово-димексидного, а также мочевинового пластыря для ногтей. Сухие вещества и пластификаторы в рецептуры онихолитических паст вводили с учетом требований ДФУ и нормативной документации на данную лекарственную форму.

Учитывая целесообразность высокой степени дисперсности лекарственных веществ в мягких лекарственных формах для наружного применения и физико-химические свойства 2-меркаптобензтиазола, последний вводили в эмульсионные основы после предварительного растворения в полиэтиленоксиде 400 при нагревании. Кератолитические вещества вводили во все основы по типу суспензии. Исследования по научному обоснованию вида основы-носителя пасты для терапии онихомикозов проводили по плану однофакторного дисперсионного анализа с повторными наблюдениями. Для всех отобранных композиций устанавливали высвобождаемость активных фармацевтических ингредиентов (2-меркаптобензтиазола и хинозола) из мазевых композиций методом равновесного диализа по Кривчиньскому при температуре $25,0 \pm 0,5$ °C (температура поверхности ногтей) через целлофановую полупроницаемую мембрану-пленку «Купрофан» в станции с диффузионными ячейками Франца (производитель PermeGear, Inc., США). В качестве диализной среды с учетом растворимости 2-меркаптобензтиазола использовали раствор, содержащий метанол и воду в соотношении 1:1, а высвобождение хинозола проводили в воду очищенную. Концентрации высвободившихся через 2 часа активных фармацевтических ингредиентов из экспериментальных паст устанавливали спектрофотометрически.

Результаты. Проверка различия средних значений результатов высвобождения 2-меркаптобензтиазола и хинозола с помощью множественного рангового критерия Дункана позволила составить ряд предпочтительности влияния основ паст на интенсивность высвобождения активных фармацевтических ингредиентов. Полученные данные указывают на значительное преимущество эмульсионных мазевых основ, обеспечивающих оптимальный уровень высвобождения 2-меркаптобензтиазола и хинозола из экспериментальных композиционных мягких лекарственных форм для терапии онихомикозов.

СВЕДЕНИЯ О СТАТЬЕ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/133226>

УДК: 614.451'282.005.4
DOI: 10.14739/2409-2932.2018.2.133226

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2018. – Т. 11, № 2(27). – С. 172–178

Ключевые слова: хинозол, введение лекарств местное, онихомикозы, основы-носители, высвобождаемость.

E-mail: gladishevvv@gmail.com

Надійшла до редакції: 06.03.2018 // Після доопрацювання: 22.03.2018 // Прийнято до друку: 30.03.2018

Выводы. Вид основы-носителя оказывает значимое влияние на высвобождение 2-меркаптобензтиазола и хинозола из антимикотических паст для терапии онихомикозов. Дисперсионный анализ результатов исследований показал, что оптимальную высвобождаемость 2-меркаптобензтиазола и хинозола обеспечивает эмульсионный носитель, содержащий композицию кислотоустойчивых эмульгаторов.

Вивчення впливу основ-носіїв на біофармацевтичні властивості пасти для терапії оніхомікозів

В. В. Луць, В. В. Гладишев, А. П. Лисянська, А. Д. Дюдюк

За даними європейських та американських авторів, поширеність оніхомікозів у світі становить від 8,0 до 26,9 %. Місцеве лікування оніхомікозу здебільшого є єдиним прийнятним методом терапії, передусім через високу безпечність. Етіотропну топічну фармако-терапію цієї патології проводять дерматомікотичними лікарськими засобами: кремами, мазями, гелями, розчинами. До специфічних лікарських форм для терапії оніхомікозу належать лаки для нігтів. Але терапія антимікотичними лаками доволі ефективна тільки у разі лікування поверхневої білої та дистально-латеральної форм оніхомікозу, коли уражено менше ніж 1/3 нігтьової пластинки. Також їх широке використання обмежує тривалість застосування (від 6 місяців до 1 року) і висока вартість терапії. У зв'язку з цим вважаємо раціональним створення специфічної м'якої лікарської форми для терапії оніхомікозів без видалення нігтьової пластинки, що дає змогу поєднувати високу ефективність лікарських речовин навіть при ураженні нігтьового ложа, розумну тривалість лікування та його економічну доступність. Наявність цих ефектів можна досягти шляхом комбінування в м'якій лікарській формі для нанесення на нігтьові пластинки – пасти – речовин із кератолітичною та антимікотичною діями. Раціональнішим вважаємо використання як кератолітиків композицій кислот, що призводять до зниження рН у тканині нігтьової пластинки та інгібування росту грибів, а також забезпечують пенетрацію активно діючих компонентів пасти для терапії оніхомікозів. У зв'язку з цим науковий і практичний інтерес викликає створення м'якої лікарської форми для топічного лікування грибкових уражень нігтьових пластинок із біологічно активними субстанціями з групи неспецифічних протигрибкових речовин (2-меркаптобензтиазол, хінозол), що мають широкий спектр протигрибкової, антибактеріальної активності та є не шкідливими.

Мета роботи – біофармацевтичне обґрунтування оптимальної основи-носія м'якої лікарської форми – пасти для етіотропної терапії оніхомікозів.

Матеріали та методи. Як носії для фармакотерапевтичного засобу, що розробляється, вивчили гідрофобні й емульсійні основи-носії, стійкі до комбінування з доволі агресивними кератолітичними речовинами та описані у фаховій літературі. Як активні фармацевтичні інгредієнти для антимікотичної пасти використовували 2-меркаптобензтиазол і хінозол у концентраціях 10 % і 10 % відповідно, що забезпечують оптимальний рівень протигрибкової активності. Як кератолітичні засоби використовували речовини, що традиційно застосовують для оніхолілізу: сечовину, суміші саліцилової та бензойної кислот у концентраціях, котрі наведені у фаховій літературі. Хінозол чинить кератолітичний ефект і для цього використовується в рецептурах хінозолу-саліцилового, хінозолу-димексидного, а також сечовинного пластиру для нігтів. Вміст сухих речовин і пластифікаторів у рецептурі оніхолітичних паст вводили з урахуванням вимог ДФУ та нормативної документації на цю лікарську форму. Враховуючи доцільність високого ступеня дисперсності лікарських речовин у м'яких лікарських формах для зовнішнього застосування і фізико-хімічні властивості 2-меркаптобензтиазолу, останній вводили в емульсійні основи після попереднього розчинення в поліетиленоксиді 400 при нагріванні. Кератолітичні речовини вводили в усі основи за типом суспензії. Дослідження з наукового обґрунтування виду основи-носія пасти для терапії оніхомікозів виконали за планом однофакторного дисперсійного аналізу з повторними спостереженнями. Для усіх відібраних композицій встановлювали вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів (2-меркаптобензтиазолу та хінозолу) з мазевих композицій методом рівноважного діалізу за Кривчинським при температурі $25,0 \pm 0,5$ °C (температура поверхні нігтів) через целофанову напівпроникну мембрану-плівку «Купрофан» у станції з дифузійними комірками Франца (виробник PermeGear, Inc., США). Як діалізне середовище, враховуючи розчинність 2-меркаптобензтиазолу, використовували розчин, що містить метанол і воду у співвідношенні 1:1, а вивільнення хінозолу проводили у воду очищену. Концентрації активних фармацевтичних інгредієнтів, що вивільнилися через дві години з експериментальних паст, встановлювали спектрофотометрично.

Результати. Перевірка відмінностей середніх значень результатів вивільнення 2-меркаптобензтиазолу та хінозолу за допомогою множинного рангового критерію Дункана дала можливість скласти ряд переваги впливу основ паст на інтенсивність вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів. Результати вказують на чималу перевагу емульсійних мазевих основ, що забезпечують оптимальний рівень вивільнення 2-меркаптобензтиазолу і хінозолу з експериментальних композиційних м'яких лікарських форм для терапії оніхомікозів.

Висновки. Вид основи-носія чинить значущий вплив на вивільнення 2-меркаптобензтиазолу та хінозолу з антимікотичних паст для терапії оніхомікозів. Дисперсійний аналіз результатів досліджень показав, що оптимальне вивільнення 2-меркаптобензтиазолу і хінозолу забезпечує емульсійний носій, який містить композицію кислототривких емульгаторів.

Ключові слова: хінозол, введення ліків місцеве, оніхомікози, основи-носії, вивільнення.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2018. – Т. 11, № 2(27). – С. 172–178

Study of bases influence on the biopharmaceutical characteristics of the pastes for onychomycosis therapy

V. V. Luc, V. V. Gladyshev, A. P. Lisyanska, A. D. Diudiuk

According to the European and American authors the onychomycosis prevalence in the world has amount from 8.0 to 26.9 %. Topical treatment of onychomycosis in most cases is the only acceptable method of therapy mainly due to high safety. Etiotropic topical pharmacotherapy of this pathology is carried out by the dermatomycotic medicines – creams, ointments, gels, solutions. Nail polishes are the specific dosage forms for onychomycosis therapy. However antimycotic polish therapy is sufficiently effective only in case of treatment the surface white and distal-lateral form of onychomycosis, but just in case when less than 1/3 of nail plate is affected. Also

wide application is limited to length of use (from 6 month to 1 year) and high therapy cost. According to above mentioned information, development of specific semisolid dosage form for onychomycosis therapy without removing the nail plate and allowing combination high efficacy of medical substances even in case of nail-bed affection, rational term of treatment and economical availability is rational. Presence of these effects may be reached by the way of combination in semisolid dosage form for application on the nail plate – the paste – substances with keratolytic and antimycotic action. At the same time use of acid combination as a keratolytic for pH decreasing in tissue of the nail plate and fungi growth inhibition and also providing with penetration of active components of paste for onychomycosis therapy. As a result of this development of semisolid dosage form for the topical treatment of onychomycosis with biologically active substances from the group of nonspecific antimycotics (2-mercaptobenzthiazol, chinoxol) with broad spectrum of antimycotic, antibacterial activity and safety has a scientific and practical interest.

The aim of this work is biopharmaceutical substantiation of optimal base for semisolid dosage form – paste for etiotropic therapy of onychomycosis.

Materials and methods. As a device for developing pharmacotherapeutical preparation hydrofobic and emulsion bases resistant to combination with sufficiently aggressive keratolytics and described in literature were studied. As an active pharmaceutical ingredient for antimycotic paste 2-mercaptobenzthiazol and chinoxol in concentration 10 % and 10 % accordingly for providing with the optimal level of antifungal activity were used. As keratolytic substances traditionally used for onycholysis: carbamide, mixture of salicylic and benzoic acids in concentration described in literature were used. At the same time chinoxol shows keratolytic effect and in that capacity is used in formulations of chinoxolo-salicylic, chinoxolo-dimexidic and also carbamidic plasters for nails. The content of dry substances and plasticizers in formulations of onycholytic pastes was chosen taking into account the requirements of Ukrainian Pharmacopoea and normative document for this dosage form. Taking into account the advisability of high dispersion degree of medical substances in semisolid dosage forms for external use and physical-chemical properties of 2-mercaptobenzthiazol the latter was added in emulsion bases after preliminary dissolution in polyethylenoxyde 400 with heating. Keratolytics were added as a suspension in all bases. Investigations of scientifically substantiation of the base of paste for onychomycosis therapy were carried out according to plan of single-factor analysis of variance with repeated observations. For all selected compositions the releasing of active pharmaceutical ingredients (2-mercaptobenzthiazol and chinoxol) from ointments were studied with equilibrium dialysis method by Kravchinsky at the temperature 25.0 ± 0.5 °C (temperature on the surface of nail) through the semipermeable film "Kuprofan" in the Franz diffusion cell apparatus (producer PermeGear, Inc., USA). As a dialysis medium taking into account 2-mercaptobenzthiazol solubility was used solution containing methanol and water 1:1 and chinoxol releasing was carried out into water. Concentration of active pharmaceutical substances released from experimental pastes after 2 hours was determined spectrophotometrically.

Results. Carried out verification of average results of 2-mercaptobenzthiazol and chinoxol releasing by the Duncan's multiple rank test allowed to build the preferred series of pastes base influence on the intensity of active pharmaceutical ingredients releasing. Obtained results showed the significant advantage of the emulsion ointment base providing with optimal level of 2-mercaptobenzthiazol and chinoxol releasing from experimental compositions of semisolid dosage forms for onychomycosis therapy.

Conclusions. It was determined that sort of the base makes a significant influence on 2-mercaptobenzthiazol and chinoxol releasing from the antimycotic pastes for onychomycosis therapy. Variance analysis of results revealed that emulsion vehicle containing acid-resisting emulsifier provides with optimal 2-mercaptobenzthiazol and chinoxol releasing.

Key words: oxyquinolines, topical administration, onychomycosis.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2018; 11 (2), 172–178

По данным европейских и американских авторов, распространенность онихомикозов в мире составляет от 8,0 % до 26,9 %. Некоторые отечественные дерматологи считают, что в настоящее время эта цифра доходит до 70 %. К сожалению, отношение как врачей, так и пациентов к этому заболеванию не всегда однозначное. Многие люди считают грибковые инвазии ногтей несущественным заболеванием, пациенты не обращаются к специалистам за медицинской помощью. Однако онихомикоз является очагом хронической грибковой инфекции, вследствие чего негативно влияет на иммунный статус организма, инфицируя кожу, ногтевые пластинки, волосы, слизистую пищеварительного канала, глаз, полости рта и центральную нервную систему [1].

Местное лечение онихомикоза в большинстве случаев является единственным приемлемым методом терапии, прежде всего из-за высокой безопасности. Этиотропная топическая фармакотерапия данной патологии проводится дерматомикотическими лекарственными средствами: кремами, мазями, гелями, растворами. К специфическим лекарственным формам для терапии онихомикоза следует

отнести лаки для ногтей. Однако терапия антимикотическими лаками достаточно эффективна только в случае лечения поверхностной белой и дистально-латеральной форм онихомикоза, когда поражено менее 1/3 ногтевой пластинки. Также их широкое применение ограничивает длительность применения (от 6 месяцев до 1 года) и высокая затратность терапии [2].

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

Наличие этих эффектов возможно 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 активно действующих компонентов пасты для терапии онихомикозов [3].

В качестве биологически активных веществ для онихомикотической пасты представляет интерес поиск среди группы неспецифических противогрибковых препаратов, которым присущ широкий спектр противомикробной активности и неспецифичность механизма действия в отношении клетки патогенных грибов. Представителями таких соединений являются производные дитиокарбаминовой кислоты (мебетизол) и 8-оксихинолина (хинозол, нитроксилин). Особенно существенным является наличие у мекбетизола и хинозола выраженной специфической активности в отношении дерматомицетов *T. rubrum* и *T. mentagrophytes*, которые в 90 % случаев являются возбудителями онихомикозов, а также других патогенных грибов (*E. floccosum*, *M. canis*, *T. violareum*, *T. tonsurans*, *Candida*), которые могут принимать участие в данном патологическом процессе [4].

Анализ состояния современных возможностей фармакотерапии микозов стоп показал, что создание мягкой лекарственной формы для топического лечения грибковых поражений 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.

При создании мягких лекарственных форм для наружного применения одним из основных фрагментов исследований является выбор основы-носителя, обеспечивающей высокие потребительские характеристики препарата и эффективность его действия.

Цель работы

Биофармацевтическое обоснование оптимальной основы-носителя мягкой лекарственной формы – пасты для этиотропной терапии онихомикозов.

Материалы и методы исследования

В качестве носителей для разрабатываемого фармакотерапевтического средства изучены гидрофобные и эмульсионные основы-носители, устойчивые к комбинированию с достаточно агрессивными кератолитическими веществами и описанные в специализированной литературе [2].

В качестве активных фармацевтических ингредиентов для антимикотической пасты использовали 2-меркаптобензтиазол и хинозол в концентрациях 10 % и 10 % соответственно, обеспечивающие оптимальный уровень противогрибковой активности [5].

Таблица 1. Состав экспериментальных композиционных паст для терапии онихомикозов

Компоненты	Основы-носители (№)							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Мекбетизол	10	10	10	10	10	10	10	10
Хинозол	10	10	10	10	10	10	10	10
Кислота бензойная	10	10	5	5	5			5
Кислота салициловая	10	10	5	5	5			5
Мочевина						30	30	
Ланолин	30	40				30	35	
Парафин	30					20		
Воск пчелиный		20					15	
Полиэтиленоксид 400			30	30	30			30
Масло подсолнечное			10	10	10			10
Эмульгатор №1			13					13
Моноглицериды дистиллированные								7
Эмульгатор Ergawax CE V			7		7			
Эмульгатор Emulpharma 135			5	5				5
Эмульсионный воск Polawax				10				
Эмульгатор Ergawax CE V				7				
Эмульгатор Emulpharma 165					10			
Эмульгатор Olivem 1000					5			
Вода очищенная до			100	100	100			100

В качестве кератолитических средств использовали вещества, традиционно применяющиеся для онихолизиса: мочевины, смеси салициловой и бензойной кислот в концентрациях, описанных в специализированной литературе. Используемый в качестве АФИ хинозол также оказывает кератолитический эффект и для этого используется в рецептурах хинозолово-салицилового, хинозолово-димексидного, а также мочевинового пластыря для ногтей [6].

Содержание сухих веществ и пластификаторов в рецептуры онихолитических паст вводили с учетом требований ДФУ и нормативной документации на данную лекарственную форму [7].

Состав композиций представлен в *таблице 1*.

Учитывая целесообразность высокой степени дисперсности лекарственных веществ в мягких лекарственных формах для наружного применения и физико-химические свойства 2-меркаптобензтиазола, последний вводили в эмульсионные основы после предварительного растворения в полиэтиленоксиде 400 при нагревании. Кератолитические вещества вводили во все основы по типу суспензии.

Органолептический контроль паст по прописям № 6 и 7 показал отсутствие однородности и приемлемой намазываемости.

Для полученных в одинаковых условиях мазевых композиций на эмульсионных носителях устанавливали показатели термо- и коллоидной стабильности. Отмечено, что композиции № 3 и 8 не выдерживают испытание и расслаиваются.

Дальнейшие исследования по научному обоснованию вида основы-носителя пасты для терапии онихомикозов проводили по плану однофакторного дисперсионного анализа с повторными наблюдениями [8]. Для всех отобранных композиций устанавливали высвобождаемость АФИ – первый этап определения биологической доступности.

Высвобождение 2-меркаптобензтиазола и хинозола из мазевых композиций изучали методом равновесного диализа по Кривчиньскому [9] при температуре $25,0 \pm 0,5$ °С (температура поверхности ногтей) через целлофановую полупроницаемую мембрану-пленку «Купрофан» в станции с диффузионными ячейками Франца (производитель PermeGear, Inc., США).

В качестве диализной среды с учетом растворимости 2-меркаптобензтиазола использовали раствор, содержащий метанол и воду в соотношении 1:1, а высвобождение хинозола проводили в воду очищенную. Концентрации высвободившихся через 2 часа АФИ из экспериментальных мазей устанавливали спектрофотометрически [10].

Результаты и их обсуждение

В *таблицах 2 и 3* приведены матрицы планирования и результаты определения концентрации 2-меркаптобензтиазола и хинозола в диализатах (номера соответствуют составам композиций, приведенных в *таблице 1*).

Таблица 2. Матрица планирования и результаты определения высвобождения 2-меркаптобензтиазола (%) из паст для терапии онихомикозов (интервал 2 часа)

№	Вид основы в соответствии с табл. 1 (фактор А)	Номера испытаний			Сумма	Среднее
		1	2	3		
1	1	12,3	12,3	11,5	36,1	12,03
2	2	4,6	5,4	6,9	16,9	5,63
3	4	43,0	47,6	45,3	135,9	45,3
4	5	50,7	53,7	52,2	156,6	52,2

Таблица 3. Матрица планирования и результаты определения высвобождения хинозола (%) из паст для терапии онихомикозов (интервал 2 часа)

№	Вид основы в соответствии с табл. 1 (фактор А)	Номера испытаний			Сумма	Среднее
		1	2	3		
1	1	32,9	31,2	32,9	97,0	32,33
2	2	20,8	22,5	20,8	64,1	21,37
3	4	65,9	62,4	62,4	190,7	63,6
4	5	79,7	83,2	86,7	249,6	83,2

Таблица 4. Дисперсионный анализ экспериментальных данных по определению высвобождения 2-меркаптобензтиазола из паст для терапии онихомикозов (интервал 2 часа)

Источник изменчивости	Число степеней свободы	Сумма квадратов	Средний квадрат	F _{эксп.}	F _{табл.}
Вид основы	3	4912,88	1637,63	718,26	4,1
Ошибка	8	18,23	2,28		

Таблица 5. Дисперсионный анализ экспериментальных данных по определению высвобождения хинозола из паст для терапии онихомикозов (интервал 2 часа)

Источник изменчивости	Число степеней свободы	Сумма квадратов	Средний квадрат	F _{эксп.}	F _{табл.}
Вид основы	3	7267,51	2422,5	818,41	4,1
Ошибка	8	23,67	2,96		

В *таблицах 4 и 5* представлен дисперсионный анализ полученных результатов.

Как следует из представленных данных, природа изученных мазевых основ-носителей оказывает значимое ($F_{\text{эксп.}} > F_{\text{табл.}}$) влияние на высвобождение 2-меркаптобензтиазола и хинозола из приготовленных антимикотических паст. Проведена проверка различия средних значений результатов высвобождения 2-меркаптобензтиазола и хинозола с помощью множественного рангового критерия Дункана [8]. Установлено, что по вли-

янию мазевых основ на интенсивность высвобождения АФИ их можно расположить в следующий ряд (номера соответствуют составам композиций, приведенным в таблице 1): $5 > 4 > 1 > 2$.

Полученные данные указывают на значительное преимущество эмульсионных мазевых основ, обеспечивающих оптимальный уровень высвобождения 2-меркаптобензтиазола и хинозола из экспериментальных композиционных мягких лекарственных форм для терапии онихомикозов.

Исходя из полученных данных, для дальнейших исследований отобрана мазевая композиция с меркаптобензтиазолом и хинозолом на эмульсионной основе № 5.

Выводы

1. Установлено, что вид основы-носителя оказывает значимое влияние на высвобождение 2-меркаптобензтиазола и хинозола из антимикотических паст для терапии онихомикозов.

2. Дисперсионный анализ результатов исследований показал, что оптимальную высвобождаемость 2-меркаптобензтиазола и хинозола обеспечивает эмульсионный носитель, содержащий композицию кислотоустойчивых эмульгаторов.

Перспективы дальнейших исследований. Результаты полученных исследований указывают на необходимость проведения оценки структурно-механических характеристик композиционной пасты для терапии онихомикозов на эмульсионной основе № 5.

Конфликт интересов: отсутствует.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.

Сведения об авторах:

Луць В. В., соискатель каф. технологии лекарств, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
Гладишев В. В., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. технологии лекарств, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
Лисянская А. П., канд. фарм. наук, старший преподаватель каф. технологии лекарств, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
Дюдюн А. Д., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. кожных и венерических болезней, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днипро, Украина.

Відомості про авторів:

Луць В. В., здобувач каф. технології ліків, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Гладишев В. В., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. технології ліків, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Лисяньська А. П., канд. фарм. наук, старший викладач каф. технології ліків, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Дюдюн А. Д., д-р мед. наук, професор, зав. каф. шкірних і венеричних хвороб, ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, Україна.

Information about authors:

Luc V. V., Aspirant of the Department of Medicinal Preparations Technology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Gladyshev V. V., Dr.hab., Professor, Head of the Department of Medicinal Preparations Technology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Lisyanska A. P., PhD, Senior Lecturer of the Department of Medicinal Preparations Technology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Diudun A. D., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Skin and Venereal Illnesses, Public Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine.

Список литературы

- [1] Файзуллина Е.В. Современные тенденции эпидемиологии онихомикоза / Е.В. Файзуллина // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. – 2013. – №3. – С. 59–61.
- [2] Местная и комбинированная терапия онихомикозов. Пособие для врачей / Ю.В. Сергеев, Е.В. Мокина, А.Ю. Сергеев и др. – М., 2013. – 40 с.
- [3] Веселов А.В. Новый подход к топической терапии онихомикозов / А.В. Веселов, К. Хонрает // Клиническая микробиология антимикробная химиотерапия. – 2013. – Т. 15. – №1. – С. 23–34.
- [4] Ефективність комплексного, комбінованого лікування хворих на оніхомікоз / О.А. Салей, А.Д. Дюдюн, В.В. Гладишев, В.В. Луць // Дерматовенерологія. Косметологія. Сексопатологія. – 2014. – №1–4. – С. 186–191.
- [5] Обґрунтування оптимальних концентрацій активних фармацевтичних інгредієнтів у комбінованих м'яких лікарських формах для зовнішнього застосування антимікотичної дії / В.В. Луць, Н.Л. Количева, В.В. Гладишев, А.П. Лисяньська // Фармацевтичний журнал. – 2017. – №3–4. – С. 53–59.
- [6] Новоселов В.С. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных микозами стоп и кистей / В.С. Новоселов. – М.: Российское общество дерматовенерологов и косметологов, 2013. – 17 с.
- [7] Разработка рецептуры зубных паст космецевтического направления / М.А. Габелая, Т.Г. Цинцадзе, Л.И. Чурадзе и др. // Современные научные исследования и инновации. – 2017. – №3(71). – С. 667–674.
- [8] Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / Т.А. Грошовий, В.П. Марценюк, Л.І. Кучеренко та ін. – Тернопіль: ТДМУ, 2008. – 368 с.
- [9] Вивчення впливу основ-носіїв на біофармацевтичні властивості м'якої лікарської форми прازیквантелу для зовнішнього застосування / Д.М. Романіна, І.І. Бердей, В.В. Гладишев, Г.П. Лисяньська // Фармацевтичний журнал. – 2016. – №5. – С. 37–42.
- [10] Разработка и валидация УФ-спектрофотометрической методики определения сульфата 8-оксихинолина и 2-меркаптобензотиазола в лекарственной форме / Л.Н. Антипенко, В.В. Луць, А.С. Коржова, С.А. Васюк // Рецепт. – 2016. – №6. – С. 655–657.

References

- [1] Faizullina, E. V. (2013) Sovremennye tendencii e'pidemiologii onikhomikoz [The modern tendencies in epidemiology of onychomycosis]. *Zdorov'e, demografiya, e'kologiya finno-ugorskikh narodov*, 3, 59–61. [in Russian].
- [2] Sergeev, Yu. V., Mokina, E. V., Sergeev, A. Yu., Burceva, G. N., Baranova, M. O., Savchenko, N. V., & Sergeev, V. Yu. (2013) *Mestnaya i kombinirovannaya terapiya onikhomikozov. Posobie dlya vrachej [Local and combined therapy of onychomycosis. Manual for doctors]*. Moscow. [in Russian].
- [3] Veselov, A. V., & Honraet, K. (2013) Novyj podkhod k topicheskoy terapii onikhomikozov [The New Approach to the Topical Therapy of Onychomycoses]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*, 1(15), 23–34. [in Russian].
- [4] Salei, O. A., Dyudyun, A. D., Gladyshev, V. V., & Luts, V. V. (2014) Efyektivnist kompleksnoho, kombinovanooho likuvannia khvorykh na onikhomikoz [Efficiency of complex, combined treatment of patients with an onychomycosis]. *Dermatovenerologiya. Kosmetologiya. Seksopatologiya*, 1–4, 186–191. [in Ukrainian].
- [5] Luc, V. V., Kolycheva, Y. L., Gladyshev, V. V., & Lisyanska, A. P. (2017) Obgruntuvannya optymalnykh kontsentratsii aktyvnykh farmatsevtichnykh inhredientiv u kombinovanykh m'iakykh likarskykh formakh dlia zovnishnoho zastosuvannia antymikotychnoi dii [Basis of optimal concentration of active pharmaceutical ingredients in comb-drugs for external use with antimycotic activity]. *Farmatsevtichnyi zhurnal*, 3–4, 53–59. [in Ukrainian].
- [6] Новоселов, В. С. (2013) *Federal'nye klinicheskie rekomendacii po vedeniyu bol'nykh mikozyami stop i kistej [Federal clinical recom-*

- mendations on the conduct of patients mycosis feet and brushes*. Moscow [in Russian].
- [7] Gabelaia, M. A., Tsintsadze, T. G., Churadze, L. I., Khositashvili, L. V., & Yavich, P. A. (2017) Razrabotka receptury zubnykh past kosmecevticheskogo napravleniya [Development recipes of toothpastes of cosmeceutical purpose]. *Sovremennye nauchnye issledovaniya i innovacii*, 3(71), 667–674. [in Russian].
- [8] Hroshovi, T. A., Martseniuk, V. P., Kucherenko, L. I., & Vronska, L. P. (2008) *Matematychni planuvannia eksperymentu pry provedenni naukovykh doslidshen v farmatsii* [The mathematical planning of experiment is during realization of scientific researches in pharmacy]. Ternopil: TDMU. [in Ukrainian].
- [9] Romanina, D. M., Berdey, I. I., Gladishev, V. V., & Lisyanska, A. P. (2016) Vyvchennia vplyvu osnov-nosiiv na biofarmatsevtichni vlastyvoli m'iakoi likarskoi formy prazikvantelu dlia zovnishnoho zasto-suvannia [Study of ointment base influence over biopharmaceutical characteristics of praziquantel semisolid dosage form for external use]. *Farmatsevtichniy zhurnal*, 5, 37–42. [in Ukrainian].
- [10] Antipenko, L. N., Luc', V. V., Korzhova, A. S., & Vasiuk, S. A. (2016) Razrabotka i validaciya UF-spektrofotometricheskoy metodiki opre-deleniya sul'fata 8-oksikhinolina i 2-merkaptobenzotiazola v lekarst-vennoj forme [Development and validation of UV spectrophotometric method of detection of quinolin-8-ol sulfate and 2-mercaptobenzo-thiazole determination in pharmaceutical dosage form]. *Recept*, 6, 655–657. [in Russian].