

УДК 615.26.015.14–021.62:547.792'569'56
DOI <https://doi.org/10.32782/health-2025.1.16>

**ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ОСНОВ-НОСІЇВ НА БІОФАРМАЦЕВТИЧНІ
ВЛАСТИВОСТІ ТОПІЧНОГО ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНОГО ЗАСОБУ
З 2-(((3-(2-ФЛУОРОФЕНІЛ)-5-МЕРКАПТО-4Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-4-ІЛ)ІМІНО)
МЕТИЛ)ФЕНОЛОМ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ МІКОЗУ СТОП**

Притула Руслан Леонідович,
канд. фарм. наук, доцент,
Національний військово-медичний клінічний центр
«Головний військовий клінічний госпіталь»
ORCID: 0000-0001-6588-5688

Бушуєва Інна Володимирівна,
доктор фармацевтичних наук, професор,
зав. каф. управління і економіки фармації та фармацевтичної технології,
Запорізького державного медико-фармацевтичного університету
ORCID: 0000-0002-5336-3900

Парченко Володимир Володимирович,
доктор фармацевтичних наук, професор,
професор кафедри токсикологічної та неорганічної хімії
Запорізького державного медико-фармацевтичного університету
ORCID: 0000-0002-2283-1695

Шматенко Олександр Петрович,
полковник медичної служби, доктор фармацевтичних наук,
професор, начальник кафедри військової фармації
Української військово-медичної академії
ORCID: 0000-0002-6145-460X

Мікоз стоп, відомий як грибкова інфекція стопи, є досить поширеним захворюванням, особливо тих, хто перебуває в умовах бойових дій (як військовослужбовців, так і цивільного населення). Тому розробка нових топічних препаратів може розширити можливості терапії мікозу стоп для пацієнтів із протипоказаннями до системних препаратів. Розробка крему на основі 2-(((3-(2-флуорофеніл)-5-меркапто-4Н-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)фенолу для лікування та профілактики мікозу стоп є перспективним напрямом фармації. Створення такого топічного препарату розширить арсенал ефективних засобів вітчизняного виробництва, здатних конкурувати з імпортними аналогами. Ця робота має на меті обґрунтування вибору оптимальної основи-носія для топічного фармакотерапевтичного засобу, що містить вищевказану діючу речовину. У дослідженні використовувалися спеціально підібрані основи-носії для місцевого лікарського засобу з протигрибковою активністю. Ці основи були вибрані таким чином, щоб забезпечити максимальну ефективність препарату та мінімізувати ризик побічних ефектів. Основними критеріями вибору були безпека для шкіри, зручність використання та наукове обґрунтування їх властивостей. Проведена серія експериментів мала на меті перевірити стабільність розроблених композицій. Усі зразки, виготовлені за ідентичних умов, пройшли випробування на стійкість до розшиарування під впливом температур і відцентрових сил. Результати показали, що композиції зберігають свої властивості та не розшиаровуються за таких умов, що дає можливість перейти до наступного етапу розробки. Дослідження показали, що для кращого вивільнення діючої речовини найбільш підходящою є емульсійна основа типу «олія/вода».

Ключові слова: мікоз стоп, м'яка лікарська форма, крем, дерматологічна допомога, 2-(((3-(2-флуорофеніл)-5-меркапто-4Н-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)фенол, біофармацевтичні властивості, допоміжні речовини.

Ruslan Prytula, Inna Bushueva, Volodymyr Parchenko. Study of the influence of carrier bases on the biopharmaceutical properties of the topical pharmacotherapeutic product with 2-(((3-(2-fluorophenyl)-5-mercapto-4h-1,2,4-triazole-4-yl)imino)methyl)phenol for dermatological help

Mycosis of the foot, known as a fungal infection of the foot, is a fairly common disease, especially those who are in combat (both servicemen and civilians). Therefore, the development of new topic drugs can expand the possibility of therapy of foot mycosis for patients with contraindications to systemic drugs. Development of cream on the basis of 2-(((3-(2-fluorophenyl)-

5-mercapto-4h-1,2,4-triazole-4-yl)imino)methyl)phenol for the treatment and prevention of foot mycosis is a promising area of pharmacy. The creation of such a topic drug will expand the arsenal of effective means of domestic production capable of competing with imported counterparts. This work aims to justify the choice of the optimal base – the carrier for the topical pharmacotherapeutic agent containing the above active substance. The study used specially selected bases for a local drug with antifungal activity. These basics were selected in such a way as to maximize the effectiveness of the drug and minimize the risk of side effects. The main selection criteria were safety for the skin, convenience of use and scientific substantiation of their properties. A series of experiments was intended to check the stability of the developed compositions. All samples made under identical conditions have been tested for stratification resistance under the influence of temperatures and centrifugal forces. The results showed that the compositions retain their properties and do not stratify under such conditions, which allows you to move to the next stage of development. Studies have shown that for better release of the active substance, the most suitable is the emulsion basis of the type “oil/water”.

Key words: foot mycosis, soft dosage form, cream, dermatological aid, 2-(((3-(2-fluorophenyl)-5-mercapto-4h-1,2,4-triazole-4-yl)imino)methyl)phenol, biopharmaceutical properties, excipients.

Мікоз стоп – це поширене грибкове захворювання, яке вражає шкіру стоп, особливо між пальцями ніг. Захворювання може викликати свербіж, почервоніння, лущення та тріщини на шкірі. У деяких випадках можуть з'являтися пухирці або навіть виразки.

Лікування мікозу стоп залежить від тяжкості захворювання. У легких випадках можуть бути призначені протигрибкові креми або мазі для місцевого застосування. Якщо мікоз стоп набуває важкої форми, можуть бути рекомендовані протигрибкові лікарські засоби для внутрішнього застосування.

Мікоз стоп є доволі поширеною проблемою серед військовослужбовців, особливо тих, хто перебуває в умовах бойових дій. У сучасних умовах існує багато факторів, які сприяють розвитку цього захворювання у військових: вологе середовище, носіння закритого взуття без змоги його змінити; недостатня гігієна, стрес тощо. Тому розробка нових топічних препаратів може розширити можливості терапії мікозу стоп, особливо для військових і цивільних пацієнтів з протипоказаннями до системних препаратів або для тих, чий організм не відповідає на існуючі методи лікування [1].

З урахуванням вищенаведеного розробка топічного фармакотерапевтичного засобу з 2-(((3-(2-флуорофеніл)-5-меркапто-4Н-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)фенолом – крему для лікування і профілактики мікозу стоп дасть змогу збільшити кількість ефективних фармакотерапевтичних засобів для вітчизняної дерматології, які можуть досить перспективно конкурувати з імпортними аналогами. Реалізація цього завдання з максимальним використанням вітчизняних активних фармацевтичних інгредієнтів, допоміжних речовин, матеріалів, а також технологій, доступних у хіміко-фармацевтичному секторі України, безперечно, становить інтерес для вітчизняної медичної науки та практичної охорони здоров'я.

Допоміжні речовини, що застосовуються у виготовленні топічних фармакотерапевтичних засобів із біофармацевтичних позицій є основним фармацевтичним фактором, що впливає на ефективність лікарського засобу для зовнішнього застосування. Також вони безпосередньо впливають і на споживчі властивості таких препаратів, тому обґрунтування вибору основи-носія є важливим фрагментом фармацевтичної розробки таких препаратів [2; 3].

Метою цієї роботи є наукове обґрунтування основи-носія топічного фармакотерапевтичного засобу з 2-(((3-(2-флуорофеніл)-5-меркапто-4Н-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)фенолом, що забезпечує максимальний рівень його вивільнення з лікарської форми.

Матеріали та методи. Об'єктом дослідження став робочий стандартний зразок діючої речовини, наданий НУНВФ ТОВ «Бровафарма» згідно з «Дослідно-виробничим технологічним регламентом виробництва 2-(((3-(2-фторфеніл)-5-тіо-4Н-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)фенолу», розробленим на підставі наукової розробки Української військово-медичної академії сумісно з Національним військово-медичним клінічним центром «Головний військовий клінічний госпіталь» (термін дії регламенту до 31.12.2034). Для проведення біофармацевтичних досліджень місцевих лікарських засобів з 2-(((3-(2-флуорофеніл)-5-меркапто-4Н-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)фенолом використовувалися основи-носії, які представлено в табл. 1 [4, 5].

Склад композицій представлено в таблиці 1.

2-(((3-(2-флуорофеніл)-5-меркапто-4Н-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)фенол є діючою речовиною з вираженою протигрибковою активністю, яку вводили до складу композицій у вигляді розчину, який отримували шляхом її розчинення у поліетиленоксиді 400 за нагрівання до температури 70–80 °С.

Усі композиції, що отримували в однакових умовах, досліджували на стабільність шляхом виявлення схильності до розшарування в умовах

їх термообробки та впливом відцентрових сил за методиками, що описані в ГОСТ 29188.3.

Біофармацевтичні дослідження щодо наукового обґрунтування оптимального складу топічного фармакотерапевтичного засобу 2-(((3-(2-флуорофеніл)-5-меркапто-4Н-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)фенол проводили із застосуванням математичної моделі однофакторного дисперсійного аналізу з повторними спостереженнями, яка дає можливість скоротити час проведення експерименту та підвищити статистичну достовірність результатів [6; 7]. Як основний параметр оптимізації досліджень використовували один з основних факторів фармацевтичної (біологічної) доступності, а саме ступінь вивільнення 2-(((3-(2-флуорофеніл)-5-меркапто-4Н-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)фенолу з композицій. Для цього застосовували модифіковану методику Крувчинського. Безпосередньо рівноважний діаліз проводили на приладі із дифузійними комірками Франца (виробник Permegear, Inc., США) та із використанням целофанової напівпроникної мембрани (плівки «Купрофан») за температури $32 \pm 0,5$ °С. Процес вивільнення 2-(((3-(2-флуорофеніл)-5-меркапто-4Н-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)фенолу прово-

дили у спирт ізопропіловий з урахуванням даних щодо його розчинності. Через 30 хвилин спектрофотометрично встановлювали кількісний вміст 2-(((3-(2-флуорофеніл)-5-меркапто-4Н-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)фенолу в діалізатах [8].

Результати та їх обговорення. Результати досліджень та експериментальна матриця наведені в таблиці 2.

Дисперсійний аналіз наведених результатів викладено в табл. 3.

Отримані результати статистично значуще ($F_{\text{експ.}} > F_{\text{табл.}}$) доводять вплив основ-носіїв на процес вивільнення 2-(((3-(2-флуорофеніл)-5-меркапто-4Н-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)фенолу з експериментального лікарського засобу у вигляді крему.

Оцінка інтенсивності вивільнення 2-(((3-(2-флуорофеніл)-5-меркапто-4Н-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)фенолу з топічних лікарських засобів із використанням рангового множинного критерію Дункана дала змогу побудувати ряди переваги, що передбачають проведення об'єктивної біофармацевтичної оцінки досліджуваних композицій. Номери в цьому ряді відповідають таким, що наведені в табл. 1:

8-й > 5-й (4-й; 3-й) > 2-й (1-й) > 7-й (6-й) > 9-й

Таблиця 1

Рецептури топічних фармакотерапевтичних засобів з 2-(((3-(2-флуорофеніл)-5-меркапто-4Н-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)фенолом

Компоненти	(№)								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
2-(((3-(2-флуорофеніл)-5-меркапто-4Н-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)фенол	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
Натрій-КМЦ	2								
Гліцерин	10	10			15		15	5	5
Твін 80	2	2	2	2	2				
Метилцелюлоза		5							
Поліетиленоксид 400	10	10	27	10	10	15	10	10	10
Поліетиленоксид 1500			60						
Олія соняшникова				5			5	10	15
Моногліцериди дистильовані				4	8		5		
Емульгатор № 1				7,5			5		
Олія вазелінова					10				
Віск емульсійний					6				
Вазелін						30			
Ланолін						50			
Парафін						10			
Віск бджолиний							3		
Емульгатор Emscawax CE V								5	
Емульгатор Emulpharma 165								5	
Емульгатор Amisol									2
Емульгатор Planta									3
Емульгатор Lanol P									7,0
Вода очищена до	100	100		100	100		100	100	100

Таблиця 2

Кількість вивільненого 2-(((3-(2-флуорофеніл)-5-меркапто-4Н-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил) фенолу (%) з лікарських засобів для зовнішнього застосування (інтервал – 30 хвилин) в умовах однофакторного дисперсійного аналізу з повторними спостереженнями

№	Вид композиції крему відповідно до табл. 1 (фактор А)	Номер випробування			Сума	Середнє
		1	2	3		
1	1	60,5	60,8	57,6	178,9	59,63
2	2	59,1	58,7	61,2	179,0	59,67
3	3	64,1	65,6	66,7	196,4	65,47
4	4	63,9	64,8	67,5	196,2	65,4
5	5	65,3	65,9	66,8	198,0	66,0
6	6	34,1	33,1	34,9	102,1	34,03
7	7	36,2	39,6	39,8	115,6	38,53
8	8	73,0	73,6	76,1	222,7	74,23
9	9	23,9	28,5	29,6	82,0	27,33
Сума					1470,9	

Таблиця 3

Дисперсійний аналіз даних щодо кількості вивільненого 2-(((3-(2-флуорофеніл)-5-меркапто-4Н-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)фенолу через 30 хвилин з експериментальної лікарської композиції

Джерело мінливості	Число ступенів свободи	Сума квадратів	Середній квадрат	F _{експ.}	F _{табл.}
Вид композиції	7	5544,32	887,3	77,14	2,65
Похибка	16	137,31	13,89		
Загальна сума	22	5711,61			

Отримані результати доводять перевагу лікарської форми – крему з 2-(((3-(2-флуорофеніл)-5-меркапто-4Н-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил) фенолом на емульсійному носії за прописом № 8, який з біофармацевтичного погляду є, безперечно, найбільш перспективним для подальших досліджень:

2-(((3-(2-флуорофеніл)-5-меркапто-4Н-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)фенол	0,010
Гліцерин	5,0
Поліетиленоксид 400	10,0
Олія соняшникова	15,0
Емульгатор Emulpharm CE V	5,0
Емульгатор Emulpharma 165	5,0
Вода очищена	До 100,0

Висновки

1. Встановлено значущий вплив основи-носія на процеси вивільнення 2-(((3-(2-флуорофеніл)-5-меркапто-4Н-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил) фенолу з експериментального лікарського засобу у вигляді крему.

2. На підставі результатів дисперсійного аналізу результатів біофармацевтичних досліджень доведено, що емульсійний носій за типом «олія / вода» забезпечує максимальне вивільнення активного фармацевтичного інгредієнта, є найбільш перспективним для подальших досліджень щодо фармацевтичної розробки крему для зовнішнього застосування.

ЛІТЕРАТУРА

- Кутасевич Я. Ф., Олійник І. А., Супрун К. Г. Профілактика грибкової інфекції стоп. *Дерматологія та венерологія*. 2021. № 3 (93). С. 12–15. Режим доступу: <http://idvamnu.com.ua/wp-content/uploads/2022/01/kutasevych.pdf>.
- Mushtaq F., Raza Z.A., Batool S.R. et al. Preparation, properties, and applications of gelatin-based hydrogels (GHs) in the environmental, technological, and biomedical sectors. *International journal of biological macromolecules*. 2022. Vol. 218. P. 601–633. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2022.07.168.
- Adepu S., Ramakrishna S. Controlled drug delivery systems: current status and future directions. *Molecules*. 2021. Vol. 26, No. 19. P. 5905. <https://doi.org/10.3390/molecules26195905>.
- Фармацевтичні і біологічні аспекти мазей / І. М. Перцев та ін. Харків : Вид-во НФаУ: Золоті сторінки, 2003. 288 с.
- Gladyshev V.V., Solodovnik V.A., Lisianskaia A.P., Gladysheva S.A. Study of intensity of the octopirox releasing from the ointment bases. *Polish Journal of Science*. 2019. Vol. 19 (1). P. 25–29. Режим доступу: <http://dspace.zsmu.edu.ua/handle/123456789/19935>.
- Ellersieck M.R. Fundamentals Of Aquatic Toxicology. Statistical Analysis / M.R. Ellersieck, T.W. La Point. London : CRC Press, 2020. 37 p. Режим доступу: <https://www.taylorfrancis.com/chapters/edit/10.1201/9781003075363-12/statistical-analysis-ellersieck-la-point>.

7. Usman S., Fawzy K.A., Beevi R., Usman A. Basis of Pharmaceutical Formulation. London : CRC Press, 2019. 39 p. Режим доступу: <https://www.taylorfrancis.com/chapters/edit/10.1201/9780429163043-14/basis-pharmaceutical-formulation-shahnaz>.

8. Медведєва К. П., Пригула Р. Л., Шматенко О. П. та ін. Експресне кількісне спектрофотометричне визначення 2-(((3-(2-фторфеніл)-5-тіо-4Н-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)фенолу як діючої речовини лікарського засобу для лікування мікозів. *Запорізький медичний журнал*. 2024. Т. 26. № 1 (142). С. 59–65. DOI: 10.14739/2310-1210.2024.1.291449.

REFERENCES

1. Kutasevych, Ya.F., Oliinyk, I.A., & Suprun, K.H. (2021). Profilyaktyka hrybkovoi infektsii stop [Prevention of fungal foot infections]. *Dermatolohiia ta venerolohiia – Dermatology and Venereology*, (3) 93, 12–15. <http://idvamnu.com.ua/wp-content/uploads/2022/01/kutasevych.pdf>.

2. Mushtaq, F., Raza, Z.A., Batool, S.R., et al. (2022). Preparation, properties, and applications of gelatin–based hydrogels (GHs) in the environmental, technological, and biomedical sectors. *International Journal of Biological Macromolecules*, 218, 601–633. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2022.07.168>.

3. Adepu, S., & Ramakrishna, S. (2021). Controlled drug delivery systems: Current status and future directions. *Molecules*, 26 (19), 5905. <https://doi.org/10.3390/molecules26195905>.

4. Pertsev, I.M., et al. (2003). *Farmatsevtichni i biolohichni aspekty mazei [Pharmaceutical and biological aspects of ointments]*. Kharkiv: Vydavnytstvo NFaU: Zoloti storinky.

5. Gladyshev, V.V., Solodovnik, V.A., Lisianskaia, A.P., & Gladysheva, S. A. (2019). Study of intensity of the octopirox releasing from the ointment bases. *Polish Journal of Science*, 19 (1), 25–29. <http://dspace.zsmu.edu.ua/handle/123456789/19935>.

6. Ellersieck, M.R., & La Point, T.W. (2020). Fundamentals of aquatic toxicology: Statistical analysis. In *Fundamentals of Aquatic Toxicology* (p. 37). London: CRC Press. <https://www.taylorfrancis.com/chapters/edit/10.1201/9781003075363-12/statistical-analysis-ellersieck-la-point>

7. Usman, S., Fawzy, K.A., Beevi, R., & Usman, A. (2019). Basis of pharmaceutical formulation. In *Basis of Pharmaceutical Formulation* (p. 39). London: CRC Press. <https://www.taylorfrancis.com/chapters/edit/10.1201/9780429163043-14/basis-pharmaceutical-formulation-shahnaz>.

8. Medvedieva, K.P., Prytula, R.L., Shmatenko, O.P., et al. (2024). Експресне кількісне спектрофотометричне визначення 2-(((3-(2-фторфеніл)-5-тіо-4Н-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)фенолу як діючої речовини лікарського засобу для лікування мікозів [Rapid quantitative spectrophotometric determination of 2-(((3-(2-fluorophenyl)-5-thio-4H-1,2,4-triazol-4-yl)imino)methyl)phenol as an active substance of an antifungal drug]. *Zaporizhzhia Medical Journal*, 26 (1), 59–65. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2024.1.291449>.