УДК 615.262.1: 615.282:543.06
https://doi.org/10.29296/25877313-2021-08-07
© Т.Г. Анисимова, 2021

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СОЗДАНИЯ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА КОМБИНАЦИЙ МАЗЕЙ ПРОТИВОГРИБКОВЫХ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ С ГЕЛЕМ «ТИЗОЛЬ»

Т.Г. Анисимова
аспирант,
ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Тюмень, Россия)
E-mail: evst.tany@mail.ru

В современных фармацевтической и медицинской практиках появляются и используются новые формы местной доставки лекарственных средств. Одним из представителей рассматривается аквакомплекс глицеросольвата титана «Тизоль». Отечественная разработка глицерогидрогеля и его свойства являются перспективными для создания двух- и трёхкомпонентных прописей противовоспалительных и противогрибковых композиций мазей на титансодержащей основе. Синергия фармакологических свойств геля «Тизоль» и действующих веществ повышают приверженность пациентов к лечению и более быстрому выздоровлению.
Обзор литературных источников охватывает анализ фармакологического применения и возможности комплексообразования геля «Тизоль» с некоторыми представителями антифлогистической и антифунгицидной групп. Представлены прописи для изготовления в аптечной организации с рабочими наименованиями. Показаны области и точки направленности практического использования новых композиций в медицине, где для метамизола натрия и итраконазола происходит расширение терапевтического влияния, посредством создания мягкой лекарственной формы. Разработка новых комбинаций мазей подразумевает качественное и количественное определения в качестве аспектов фармацевтического анализа, используемых при изготовлении, производстве, доклинических и клинических испытаниях. Рассмотрены некоторые методы идентификации действующих веществ с интервалами чувствительности для общих реакций. Содержание лекарственных субстанций в предложенных двух- и трехкомпонентных прописях определяли доступными инструментальными и простыми классическими химическими способами с определенными условиями проведения, используя разработанные автором методики.
Анализ литературных данных позволил в полной мере изучить, обосновать необходимость и возможность создания новых противовоспалительных и противогрибковых комбинаций мазей на титансодержащей глицерогидрогелевой основе, эффективность и безопасность которых конкурируют с таковыми готовых лекарственных средств местного применения и могут найти широкое применение в медицинской практике, повышая приверженность пациентов к терапии. Представленные сведения о собственной экспериментальной работе автора по разработке количественного и качественного определений новых композиций лекарственных средств, показывают перспективу дальнейших научных изысканий в области фармацевтического анализа, доклинических испытаний.

Ключевые слова: *тизоль, противогрибковые и противовоспалительные препараты, метамизол натрия.*

Для цитирования: Анисимова Т.Г. Теоретические аспекты создания и фармацевтического анализа комбинаций мазей противогрибковых и противовоспалительных препаратов с гелем «Тизоль». Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2021;24(8):49–55. https://doi.org/10.29296/25877313-2021-08-07

В фармацию и медицинскую практику мира проникают инновационные формы и композиции веществ наружного применения, основанные на взаимодействии наночастиц, построенные на коллоидных системах [1, 2]. Аквакомплекс глицеросольвата титана не уступает новинкам в биодоступности, безопасности, эффективности и используется как самостоятельно, так и во взаимодействии с активными субстанциями в мазях [3]. По результатам научных исследований сделан вывод о низкой аллергогенности геля «Тизоль», что является актуальным и важным в терапии широкого спектра заболеваний, для пациентов с чувствительностью к вспомогательным веществам других лекарственных средств. Создание комбинаций противовоспалительных и противогрибковых мазей даст перспективу улучшения приверженности пациента к лечению, снижения болевого синдрома, активной и более глубокой антифунгицидной направленности действия.

Качественный и количественный анализы прописей являются новыми и предполагают последующие исследования для разработки нормативной документации.

ГЕЛЬ «ТИЗОЛЬ»

В современной медицине и фармации имеются многочисленные литературные данные о перспективных кремнийорганических и титанорганических соединениях, являющихся глицерогидрогелями [3–5]. Одним из представителей является аквакомплекс глицеросольвата титана, который зарегистрирован в качестве готового препарата для местного и наружного применения под торговым наименованием «Тизоль» [6]. Противовоспалительное свойство, безопасность использования, быстрое проникновение и распределение в слоях кожи, отсутствие кумуляции и метаболитов в органах и тканях, высокая скорость элиминации и доказанная многолетней практикой эффективность делают его востребованным в хирургии, стоматологии, ревматологии, неврологии, онкологии, дерматологии и других областях медицины [3, 7, 8]. Аквакомплекс глицеросольвата титана не вызывает седации и обладает более выраженным местноанестезирующим действием в сравнении с кремнийорганическим глицерогидрогелем [4]. Свойства Тизоля определены наличием в молекуле химически связанного с глицерином и водой атома титана. Межмолекулярные взаимодействия и способность образовывать координационные, водородные связи геля, имеющего сродство к средам кожи, с активными гидрофильными или липофильными веществами демонстрируют тенденцию к комплексообразованию и преодолению биологических барьеров [9]. В практике применяются комбинации глицеросольвата титана с активными веществами противовоспалительной и антисептической групп. Комплексообразующие свойства титансодержащего геля были доказаны результатами исследований ИК- и УФ-спектроскопии, показателями преломления и значениями pH основы и композиций [9, 10].

Высокая степень проникновения активных субстанций в комплексе с основой в кожные и слизистые покровы доказаны в исследованиях *in vitro*, путем определения осмотических свойств, транскутанной активности способами диализа по Крувчинскому и диффузии в агаровый гель, а также *in vivo* в изучении эффективности на воспаленных и ожоговых участках кожи и слизистых [10–12].

На основе наработок в области комплексных соединений, позитивного опыта использования некоторых противовоспалительных комбинаций, актуальности, востребованности и рациональности создания новых композиций, физико-химических свойств субстанций, синергии возможного фармакологического действия с основой мази представлены прописи и разработаны их качественный и количественный анализы [9, 10, 13].

НОВЫЕ АНТИФЛОГИСТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ

Комбинации Тизоля с противовоспалительными действующими веществами находят применение в лечении опорно-двигательных поражений (ревматоидный артрит, острая подагра, остеохондроз, артроз), повреждений кожного покрова и слизистых оболочек (ожоги, неглубокие раны разного происхождения), при неврологических болях (мигрени, туннельные синдромы) [14, 15]. Экстемпорально изготавливают мази с диклофенаком натрия, а также трехкомпонентные смеси с добавлением анестетиков для усиления обезболивающего эффекта [3, 10, 15].

На основе теоретических обоснований автор предлагаетновые прописи мягкой лекарственной формы (табл. 1).

Таблица 1. Комбинации геля «Тизоль» и противовоспалительных лекарственных средств

Компоненты, г	Условное название
Двухкомпонентные смеси	
Пироксикам 0,05 Гель «Тизоль» до 10,0	Пироксизоль
Метамизол натрия 0,2 Гель «Тизоль» до 10,0	Метамизоль
Фенилбутазон 0,2 Гель «Тизоль» до 10,0	Фенилбутазоль
Трехкомпонентные смеси	
Бензокаин 0,2 Метамизол натрия 0,2 Гель «Тизоль» до 10,0	Бензметазоль
Метамизол натрия 0,2 Лидокаин г/х 0,2 Гель «Тизоль» до 10,0	Металидозоль
Метамизол натрия 0,2 Тримекаин г/х 0,2 Гель «Тизоль» до 10,0	Метатризоль
Артикаин г/х 0,1 Метамизоль натрия 0,2 Гель «Тизоль» до 10,0	Арметазоль
Метамизол натрия 0,2 Тетракаин 0,2 Гель «Тизоль» до 10,0	Метатетразоль
Метамизол натрия 0,2 Прокаин г/х 0,2 Гель «Тизоль» до 10,0	Метапрозоль

Выбор данных представителей противовоспалительных средств и анестетиков основан на способности комплексообразования с гелем «Тизоль», обусловленный молекулярной массой действующих компонентов, теоретическими данными о предполагаемых координационных связях с молекулой геля, растворимостью активных веществ, инертностью между составляющими прописи, доступностью фармацевтических субстанций. Так, пироксикам и фенилбутазон растворимы в органических растворителях, могут образовывать комплексы с титансодержащей основой. На фармацевтическом рынке присутствуют мягкие лекарственные формы, которым пироксизоль и фенилбутазоль составят конкуренцию [6, 9, 16, 17]. Метамизол натрия растворяется в водной и этанольной среде, образуя раствор с pH, близким к значению кожи человека, что позволяет предположить возможность местного применения вещества. Данный препарат имеет множество системных побочных эффектов при приеме внутрь или инъекциях и в ряде стран запрещен к применению [16, 18, 19]. В Российской Федерации он не используется в мягкой лекарственной форме, что дает перспективу исследований анальгина в другой плоскости, с точки зрения местного противовоспалительного средства с возможными минимальными токсическими реакциями для организма. В сочетании с анестетиками антифлогистическое действие метамизола натрия может усиливаться, а обезболивающий эффект будет способствовать повышению комплаентности пациентов при опорно-двигательных поражениях, повреждении мягких тканей, невралгии [8, 20].

Выбор местных анестетиков теоретически обоснован их физико-химическими характеристиками, инертностью во взаимодействии с метамизолом натрия и гелем «Тизоль» в прописи, научными работами исследований по изучению двух- и трехкомпонентных мазей на титансодержащей основе с диклофенаком натрия и анестезином [21, 22].

АНТИФУНГИЦИДНЫЕ МАЗИ НА ГЛИЦЕРОГИДРОГЕЛЕ

Способность к комплексообразованию геля «Тизоль» с активными веществами можно применить для создания противогрибковых композиций. Антифунгицидные средства используются в лечении заболеваний кожных покровов и слизистых оболочек (в том числе при иммуносупрессии), вызванных дрожжевыми (кандидоз полости рта, цветной лишай), плесневелыми грибками (грибковый кератит), дерматофитами (онихомикоз) [23–25]. В табл. 2 представлены перспективные для медицинской практики комбинации противогрибковых мягких лекарственных форм на основе геля «Тизоль».

Таблица 2. ***Комбинации геля «Тизоль» и противогрибковых лекарственных средств***

Двухкомпонентные смеси, г	Условное название
Флуконазол 0,1 Гель «Тизоль» до 10,0	Флуконазоль
Клотримазол 0,1 Геля «Тизоль» до 10,0	Клотримазоль
Тербинафинг/х 0,1 Геля «Тизоль» до 10,0	Тербиназоль
Кетоконазол 0,1 Геля «Тизоль»до 10,0	Кетоконазоль
Итраконазол 0,05 Геля «Тизоль» до 10,0	Итраконазоль

Для создания новых прописей использовали производные имидазола (кетоконазол, клотримазол), триазола (флуконазол, итраконазол), аллиламина (тербинафин), имеющие широкий спектр активности. Выбор данных субстанций производился по критериям, описанным выше. Указанные соединения применяются в виде мягких (гели, мази, суппозитории) и жидких лекарственных форм для наружного применения. Многие из них не обладают достаточной биодоступностью из-за свойств вспомогательных компонентов, гель «Тизоль» поможет это исправить [8, 17, 26].

Производные имидазола и триазола нарушают синтез эргостерола клеточной мембраны грибов, оказывая фунгистатическое воздействие, вызывая гибель клетки [27]. Применяются местно в отношении дерматофитов (*Epidermophyton*, *Trichophyton* и др.), рода *Candida*, *Malasseziafurfur*, некоторых кокков Гр+, коринебактерий и ряда других возбудителей, вызывающих микозы на поверхности кожи и слизистых. Клотримазол оказывает умеренную активность, направленную на анаэробов *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides* [23, 27, 28]. Для имидазолов и триазолов не характерна вторичная резистентность, но в случаях долгого лечения микозов при иммуносупрессии постепенно развивается устойчивость, а значит, на помощь приходят представители других химических групп, например производные N-метилнафталина [26].

Аллиламины оказывают фунгицидное действие, блокируя более ранние стадии синтеза эрго-

стерола и способствуя накоплению сквалена в клетке. Тербинафин в местном применении активен в отношении дерматофитов (*Trichophyton*, *Microsporum*), плесневелых, дрожжеподобных грибов (*Candida*) [26, 29].

При глубоких микозах назначается терапия, включающая кетоконазол, итраконазол, флуконазол; при дерматомикозах – тербинафин, а при заболеваниях, вызванных условно-патогенными грибами, – клотримазол. Антифунгицидная терапия средствами наружного применения на основе геля «Тизоль» с широким спектром активности, высокой биодоступностью и взаимозаменяемостью позволяет снизить риски системных побочных явлений и увеличивает комплаентность пациентов [26, 30].

АСПЕКТЫ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

Практические основания создания новых комбинаций противогрибковых и противовоспалительных групп предусматривают разработку способов их качественного и количественного анализа, изучение химического взаимодействия между компонентами прописей и биофармацевтические исследования. Работа в данном направлении актуальна и перспективна для дальнейших экспериментальных изысканий.

Изготовление предложенных прописей осуществляли путем смешения измельченных порошков активных субстанций в фармакологически эффективных дозировках с гелем «Тизоль». При этом учитывали информацию о концентрациях в существующих лекарственных средствах, возможность совместного присутствия компонентов и способность основы проводить определенное количество действующего вещества для достижения терапевтического эффекта.

Для представленных комбинаций мазей были проведены качественные и количественные испытания с выбором оптимальных условий. Идентификацию совместного присутствия веществ в навеске осуществляли с помощью общих реакций: на восстановительные способности (с $KMnO_4$, $K_2Cr_2O_7$ в кислой среде с чувствительностью определения 0,02–0,053 мг/мл); с реактивом Марки (0,01–0,04 мг/мл); с $NaNO_3$ и H_2SO_4 (1,5–5,6 мкг/мл); HNO_3 конц. (0,0033–0,075 мг/мл). Взаимодействие с галогенами характерно для мазей с производными имидазола и тербинафина гидрохлоридом (0,019–0,1 мг/мл). Вещества противовоспалительных комбинаций осаждаются реактивами Драгендорфа, Бушарда, Вагнера, Марме, фосфорно-молибденовой, фосфорно-вольфрамовой кислотами. Для трехкомпонентных мазей характерны реакции на первичную ароматическую аминогруппу, лигниновую и йодоформную пробы, отвечающие за наличие в прописях местных анестетиков [31, 32]. Для качественного и количественного анализов использовали УФ-спектрофотометрию по калибровочному графику и расчетному способу [32].

Химически количественно двухкомпонентные противовоспалительные мази с метамизолом натрия и фенилбутазоном анализировали йодометрически и алкалиметрически в водно-спиртовой среде соответственно. Композиция с клотримазолом определялась аргентометрическим методом. Для комбинаций с анестетиками разработали методики йодометрического определения в сочетании с алкалиметрией. Установили, что для более точной оценки качества новых мазей рационально применять химический анализ в совокупности со спектрофотометрией [10, 21, 22, 32, 33].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение литературных данных позволило обосновать необходимость создания новых комбинаций мазей с противовоспалительными и противогрибковыми препаратами на основе аквакомплекса глицеросольвата титана.

Предполагается, что данные лекарственные формы для наружного использования будут отличаться эффективностью и безопасностью, доступностью пациентам и найдут широкое применение в медицине. Представлены сведения собственной экспериментальной работы по разработке способов качественного и количественного анализа предложенных прописей. Показана перспектива проведения дальнейших научных исследований в области биофармации и медицины.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Aziz N., Pandey R., Barman I., Prasad R.* Leveraging the Attributes of Mucorhiemalis-Derived Silver Nanoparticles for a Synergistic Broad-Spectrum Antimicrobial Platform. Front Microbiol. 2016; 7: 1984. doi: 10.3389/fmicb.2016.01984.
2. *Kim H., Jung S., Yeo S., Kim D., Na Y.C., Yun G., Lee J.* Characteristics of Skin Deposition of Itraconazole Solubilized in Cream Formulation. Pharmaceutics. 2019; 11(4):195. doi: 10.3390/pharmaceutics11040195.
3. ООО «Олимп». Екатеринбург [Электронный ресурс]: Разработчик и производитель лекарственного препарата Тизоль. URL: http://tisolium.ru/
4. *Бояковская Т.Г., Хонина Т.Г., Ларионов Л.П., Филиппова Е.В., Шадрина Е.В.* Кремнийорганический глицерогидрогель как новая основа лекарственных и косметических

средств. Новые материалы для медицины: коллективная монография. Екатеринбург: НИСО УрО РАН. 2006; 108–134.
5. *Бояковская Т.Г., Ларионов Л.П., Хонина Т.Г.* Исследование транскутанной активности кремнийорганического глицерогеля. Вестник Уральской медицинской академической науки. 2009; 2: 267–268.
6. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. URL: http://grls.rosminzdrav.ru/
7. *Гулова Н.В., Глухов А.А., Андреев А.А.* Препарат «Тизоль» в хирургическом лечении экспериментального остеомиелита. Молодежный инновационный вестник. 2018; S1:19–20.
8. *Емельянов А.С., Филатова Е.А., Емельянова И.В.* О возможностях лекарственного препарата Тизоль для использования в различных областях медицины и фармации. Материалы межрегион. науч.-практич. конф. «Новые технологии в медицине и фармации. Тизоль». Екатеринбург: Изд-во ГОУ ВПО УГМА Росздрава. 2010; 7–19.
9. *Махотина М.В., Емельянова И.В., Петров А.Ю., Мельникова О.А.* Исследование комплексообразующих свойств основы Тизоль геля. Научные ведомости Белгородского государственного университета. 2017; 12(38): 112–119.
10. *Илиев К.И., Бачева Н.Н., Ларионов Л.П.* Биофармацевтические и фармакологические исследования мази «Лидодиклозоль». Медицинская наука и образование Урала. 2016; 2(86): 127–131.
11. *Евстафьева Т.Г., Бачева Н.Н., Бессонова Н.С., Кобелева Т.А., Сичко А.И.* Применение спектрофотометрического анализа для установления осмотической и транскутанной активности новых лекарственных форм «Метамиозоль» и «Фенилбутазоль». Медицинская наука и образование Урала. 2018; 3: 56–62.
12. *Соловьева А.Г., Перетягин С.П., Зимин Ю.В., Мартусевич А.К., Ларионова К.Д.* Влияние лекарственных композиций с транскутанной активностью на метаболическую адаптацию печени при экспериментальной ожоговой травме. Фундаментальные исследования. 2012; 10: 116–121.
13. *Мякотных В.С., Третьяков В.В., Боровкова Т.А.* Лечение больных пожилого возраста, страдающих доброкачественной гиперплазией предстательной железы и хроническим простатитом. Успехи геронтологии. 2013; 4: 689–695.
14. *Kou L., Xiao S., Sun R., Bao S., Yao Q., Chen R.* Biomaterial-engineered intra-articular drug delivery systems for osteoarthritis therapy. Drug Deliv. 2019; 26(1): 870–885. doi: 10.1080/10717544.2019.1660434.
15. *Haltner-Ukomadu E., Sacha M., Richter A., Hussein K.* Hydrogel increases diclofenac skin permeation and absorption. Biopharm Drug Dispos. 2019; 40(7): 217–224. doi: 10.1002/bdd.2194.
16. Фармакопея РФ XIV издания [Электронный ресурс]: Федеральная электронная медицинская библиотека. URL: http://www.femb.ru/femb/pharmacopea.php
17. Реестр лекарственных средств России [Электронный ресурс]. URL: https://www.rlsnet.ru/
18. *Sebode M., Lohse A.W., Schramm C.* Metamizole Has Been Overlooked as a Trigger for Acute Liver Injury and Acute Liver Failure. DtschArztebl Int. 2020; 117(37): 610. doi: 10.3238/arztebl.2020.0610a.
19. *Rudin D., Roos N.J., Duthaler U., Krähenbühl S.* Toxicity of metamizole on differentiating HL60 cells and human neutrophil granulocytes. Toxicology. 2019; 426: 152254. doi: 10.1016/j.tox.2019.152254
20. *Zhang S., Ermann J., Succi M.D., Zhou A., Hamilton M.J., Cao B., Korzenik J.R., Glickman J.N., Vemula P.K., Glimcher L.H., Traverso G., Langer R., Karp J.M.* An inflammation targeting hydrogel for local drug delivery in inflammatory bowel disease. Sci. Transl. Med. 2015; 7(300): 300ra128. doi: 10.1126/scitranslmed.aaa5657.
21. *Илиев К.И., Кобелева Т.А., Сичко А.И.* Химический анализ новой лекарственной формы «Анедиклозоль». Фундаментальные исследования. 2015; 2(2): 323–329.
22. *Кобелева Т.А., Сичко А.И., Илиев К.И.* Разработка способов установления доброкачественности изготовления лекарственной формы «Новоанезоль». Научный медицинский вестник. 2016; 2: 43–52.
23. *Quindós G., Gil-Alonso S., Marcos-Arias C., Sevillano E., Mateo E., Jauregizar N., Eraso E.* Therapeutic tools for oral candidiasis: Current and new antifungal drugs. Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal. 2019; 24(2): 172–180. doi: 10.4317/medoral.22978.
24. *Díaz-Tomé Victoria et al.* Ophthalmic Econazole Hydrogels for the Treatment of Fungal Keratitis. Journal of pharmaceutical sciences. 2018; 107(5): 1342–1351. doi: 10.1016/j.xphs.2017.12.028.
25. *Петраченко Е.Е.* Характеристика современных тенденций и ассортимента лекарственных средств для лечения охиномикоза. Научные достижения и открытия современной молодежи. 2019; 35–40.
26. *Яремчук А.А., Половко Н.П., Стрилец О.П.* Сравнительное изучение противогрибковой активности лекарственных средств. Вестник фармации. 2010; 1(10): 56–60.
27. *Choi F.D., Juhasz M.L.W., Atanaskova Mesinkovska N.* Topical ketoconazole: asystematicreviewofcurrentdermatologicalapplications and future developments. J. Dermatolog. Treat. 2019; 30(8): 760–771. doi:10.1080/09546634.-2019.1573309.
28. *Nyirjesy P., Alessio C., Jandourek A., Lee J.D., Sandison T., Sobel J.D.* CD101 Topical Compared with Oral Fluconazole for Acute Vulvovaginal Candidiasis: A Randomized Controlled Trial. J. Low Genit. Tract. Dis. 2019; 23(3): 226–229. doi: 10.1097/LGT.0000000000000473.
29. *Hossain A.S.M.M.A., Sil B.C., Iliopoulos F., Lever R., Hadgraft J., Lane M.E.* Preparation, Characterisation, and Topical Delivery of Terbinafine. Pharmaceutics. 2019; 11(10): 548. doi: 10.3390/pharmaceutics11100548.
30. Gupta A.K., Versteeg S.G., Shear N.H. Common drug-drug interactions in antifungal treatments for superficial fungalinfections. Expert Opin. Drug. Metab. Toxicol. 2018; 14(4): 387–398. doi: 10.1080/17425255.2018.1461834.
31. *Анисимова Т.Г.* Качественный химический анализ тербинафина гидрохлорида в мази «Тербиназоль». Материалы 55-й ежегодной Всеросс. конф. студентов и молодых ученых «Актуальные проблемы теоретической, экспериментальной, клинической медицины и фармации». 2021; 62.
32. *Евстафьева Т.Г., Бессонова Н.С., Кобелева Т.А., Сичко А.И.* Применение спектрофотометрии в анализе нового лекарственного препарата «Метатетразоль». Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке». 2018; 12(20): 55–59.
33. *Евстафьева Т.Г., Бессонова Н.С., Кобелева Т.А., Сичко А.И.* Применение йодометрии и алкалиметрии в анализе мягкой лекарственной формы «Метапрозоль». Вопросы обеспечения качества лекарственных средств. 2019; 1(23): 35–41.

Поступила после доработки 28 апреля 2021 г.

THEORETICAL ASPECTS OF THE CREATION AND PHARMACEUTICAL ANALYSIS OF OINTMENT COMBINATIONS OF ANTIFUNGAL AND ANTI-INFLAMMATORY DRUGS WITH TIZOL GEL

© T.G. Anisimova, 2021

T.G. Anisimova
Post-graduate Student, Tyumen State Medical University (Tyumen, Russia)

New forms of drugs for local delivery are emerging and used in modern pharmaceutical and medical practice. Aqua complex of titanium glycerosolvate "Tizol" is a substance for local delivery of drugs. The development of glycerohydrogel and its properties are promising for the creation of two- and three-component formulations of anti-inflammatory and antifungal compositions of titanium-containing ointments. The synergy of the pharmacological properties of the Tizol gel and the active ingredients increase compliance and faster recovery.

The review of literature sources covers the analysis of the pharmacological application and the possibility of complexation of the Tizol gel with antiphlogistic and antifungal drugs. The combinations are presented for manufacture at the pharmacy. The directions of practical use in medicine and pharmacy of new combinations are described in the article. The expansion of the therapeutic use of metamizole sodium and itraconazoleis shown when creating combinations of ointments. The development of new combinations of ointments involves qualitative and quantitative analyzes that are used in manufacturing, preclinical and clinical trials. The review presents some methods for identifying active substances with sensitivity intervals for general reactions. Available instrumental and simple classical chemical methods of analysis are used for the quantitative analysis of drugs in the proposed two- and three-component ointments. The conditions of the experiments refer to the author's developments.

Analysis of literature data made it possible to study and substantiate the necessity and possibility of creating new anti-inflammatory and antifungal combinations of ointments with Tizol gel. Newer ointments may be effective and safe competitors to topical finished drug products. The new combinations will be widely used in medicine and pharmacy. The presented information about the author's own experimental work in the development of quantitative and qualitative analyzes of new drug compositions shows the prospect of further scientific research in the field of pharmaceutical analysis, preclinical trials.

Key words: *Tizol, antifungal and anti-inflammatory drugs, metamizole sodium.*

For citation: Anisimova T.G. Theoretical aspects of the creation and pharmaceutical analysis of ointment combinations of antifungal and anti-inflammatory drugs with Tizol gel. Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2021;24(8):49–55. https://doi.org/10.29296/25877313-2021-08-07

REFERENCES

1. Aziz N., Pandey R., Barman I., Prasad R. Leveraging the Attributes of Mucorhiemalis-Derived Silver Nanoparticles for a Synergistic Broad-Spectrum Antimicrobial Platform. Front Microbiol. 2016; 7: 1984. doi: 10.3389/fmicb.2016.01984.
2. Kim H., Jung S., Yeo S., Kim D., Na Y.C., Yun G., Lee J. Characteristics of Skin Deposition of Itraconazole Solubilized in Cream Formulation. Pharmaceutics. 2019; 11(4):195. doi: 10.3390/pharmaceutics11040195.
3. ООО «Олимп». Екатеринбург [Электронный ресурс]: Разработчик и производитель лекарственного препарата Тизоль. URL: http://tisolium.ru/
4. Bojakovskaja T.G., Honina T.G., Larionov L.P., Filippova E.V., Shadrina E.V. Kremnijorganicheskij glicerogidrogel' kak novaja osnova lekarstvennyh i kosmeticheskih sredstv. Novye materialy dlja mediciny: kollektivnaja monografija. Ekaterinburg: NISO UrO RAN. 2006; 108-134.
5. Bojakovskaja T.G., Larionov L.P., Honina T.G. Issledovanie transkutannoj aktivnosti kremnijorganicheskogo glicerogelja. Vestnik Ural'skoj medicinskoj akademicheskoj nauki. 2009; 2: 267-268.
6. Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv [Jelektronnyj resurs]. URL: http://grls.rosminzdrav.ru/
7. Gulova N.V., Gluhov A.A., Andreev A.A. Preparat «Tizol'» v hirurgicheskom lechenii jeksperimental'nogo osteomielita. Molodezhnyj innovacionnyj vestnik. 2018; S1:19-20.
8. Emel'janov A.S., Filatova E.A., Emel'janova I.V. O vozmozhnostjah lekarstvennogo preparata Tizol' dlja ispol'zovanija v razlichnyh oblastjah mediciny i farmacii. Materialy mezhregion. nauch.-praktich. konf. «Novye tehnologii v medicine i farmacii. Tizol'». Ekaterinburg: Izd-vo GOU VPO UGMA Roszdrava. 2010; 7-19.
9. Mahotina M.V., Emel'janova I.V., Petrov A.Ju., Mel'nikova O.A. Issledovanie kompleksoobrazujushhih svojstv osnovy Tizol' gelja. Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. 2017; 12(38): 112-119.
10. Iliev K.I., Bacheva N.N., Larionov L.P. Biofarmacevticheskie i farmakologicheskie issledovanija mazi «Lidodiklozol'». Medicinskaja nauka i obrazovanie Urala. 2016; 2(86): 127-131.
11. Evstaf'eva T.G., Bacheva N.N., Bessonova N.S., Kobeleva T.A., Sichko A.I. Primenenie spektrofotometricheskogo analiza dlja ustanovlenija osmoticheskoj i transkutannoj aktivnosti novyh lekarstvennyh form «Metamiozol'» i «Fenilbutazol'». Medicinskaja nauka i obrazovanie Urala. 2018; 3: 56-62.
12. Solov'eva A.G., Peretjagin S.P., Zimin Ju.V., Martusevich A.K., Larionova K.D. Vlijanie lekarstvennyh kompozicij s transkutannoj aktivnost'ju na metabolicheskuju adaptaciju pecheni pri jeksperimental'noj ozhogovoj travme. Fundamental'nye issledovanija. 2012; 10: 116-121.
13. Mjakotnyh V.S., Tret'jakov V.V., Borovkova T.A. Lechenie bol'nyh pozhilogo vozrasta, stradajushhih dobrokachestvennoj giperplaziej predstatel'noj zhelezy i hronicheskim prostatitom. Uspehi gerontologii. 2013; 4: 689-695.
14. Kou L., Xiao S., Sun R., Bao S., Yao Q., Chen R. Biomaterial-engineered intra-articular drug delivery systems for osteoarthritis therapy. Drug Deliv. 2019; 26(1): 870-885. doi: 10.1080/10717544.2019.1660434.

15. Haltner-Ukomadu E., Sacha M., Richter A., Hussein K. Hydrogel increases diclofenac skin permeation and absorption. Biopharm Drug Dispos. 2019; 40(7): 217-224. doi: 10.1002/bdd.2194.
16. Farmakopeja RF XIV izdanija [Jelektronnyj resurs]: Federal'naja jelektronnaja medicinskaja biblioteka. URL: http://www.femb.ru/femb/pharmacopea.php
17. Reestr lekarstvennyh sredstv Rossii [Jelektronnyj resurs]. URL: https://www.rlsnet.ru/
18. Sebode M., Lohse A.W., Schramm C. Metamizole Has Been Overlooked as a Trigger for Acute Liver Injury and Acute Liver Failure. DtschArztebl Int. 2020; 117(37): 610. doi: 10.3238/arztebl.2020.0610a.
19. Rudin D., Roos N.J., Duthaler U., Krähenbühl S. Toxicity of metamizole on differentiating HL60 cells and human neutrophil granulocytes. Toxicology. 2019; 426: 152254. doi: 10.1016/j.tox.2019.152254
20. Zhang S., Ermann J., Succi M.D., Zhou A., Hamilton M.J., Cao B., Korzenik J.R., Glickman J.N., Vemula P.K., Glimcher L.H., Traverso G., Langer R., Karp J.M. An inflammation targeting hydrogel for local drug delivery in inflammatory bowel disease. Sci. Transl. Med. 2015; 7(300): 300ra128. doi: 10.1126/scitranslmed.aaa5657.
21. Iliev K.I., Kobeleva T.A., Sichko A.I. Himicheskij analiz novoj lekarstvennoj formy «Anediklozol'». Fundamental'nye issledovanija. 2015; 2(2): 323-329.
22. Kobeleva T.A., Sichko A.I., Iliev K.I. Razrabotka sposobov ustanovlenija dobrokachestvennosti izgotovlenija lekarstvennoj formy «Novoanezol'». Nauchnyj medicinskij vestnik. 2016; 2: 43-52.
23. Quindós G., Gil-Alonso S., Marcos-Arias C., Sevillano E., Mateo E., Jauregizar N., Eraso E. Therapeutic tools for oral candidiasis: Current and new antifungal drugs. Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal. 2019; 24(2): 172-180. doi: 10.4317/medoral.22978.
24. Díaz-Tomé Victoria et al. Ophthalmic Econazole Hydrogels for the Treatment of Fungal Keratitis. Journal of pharma-ceutical sciences. 2018; 107(5): 1342-1351. doi: 10.1016/j.xphs.2017.12.028.
25. Petrachenko E.E. Harakteristika sovremennyh tendencij i assortimenta lekarstvennyh sredstv dlja lechenija ohinomikoza. Nauchnye dostizhenija i otkrytija sovremennoj molodezhi. 2019; 35–40.
26. Jaremchuk A.A., Polovko N.P., Strilec O.P. Sravnitel'noe izuchenie protivogribkovoj aktivnosti lekarstvennyh sredstv. Vestnik farmacii. 2010; 1(10): 56-60.
27. Choi F.D., Juhasz M.L.W., Atanaskova Mesinkovska N. Topical ketoconazole: asystematicreviewofcurrentdermatologicalapplications and future developments. J. Dermatolog. Treat. 2019; 30(8): 760–771. doi:10.1080/09546634.2019.1573309.
28. Nyirjesy P., Alessio C., Jandourek A., Lee J.D., Sandison T., Sobel J.D. CD101 Topical Compared with Oral Fluconazole for Acute Vulvovaginal Candidiasis: A Randomized Controlled Trial. J. Low Genit. Tract. Dis. 2019; 23(3): 226-229. doi: 10.1097/LGT.0000000000000473.
29. Hossain A.S.M.M.A., Sil B.C., Iliopoulos F., Lever R., Hadgraft J., Lane M.E. Preparation, Characterisation, and Topical Delivery of Terbinafine. Pharmaceutics. 2019; 11(10): 548. doi: 10.3390/pharmaceutics11100548.
30. Gupta A.K., Versteeg S.G., Shear N.H. Common drug-drug interactions in antifungal treatments for superficial fungalinfections. Expert Opin. Drug. Metab. Toxicol. 2018; 14(4): 387-398. doi: 10.1080/17425255.2018.1461834.
31. Anisimova T.G. Kachestvennyj himicheskij analiz terbinafina gidrohlorida v mazi «Terbinazol'». Materialy 55-j ezhegodnoj Vseross. konf. studentov i molodyh uchenyh «Aktual'nye problemy teoreticheskoj, jeksperimental'noj, klinicheskoj mediciny i farmacii». 2021; 62.
32. Evstaf'eva T.G., Bessonova N.S., Kobeleva T.A., Sichko A.I. Primenenie spektrofotometrii v analize novogo lekarstvennogo preparata «Metatetrazol'». Zhurnal nauchnyh statej «Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke». 2018; 12(20): 55-59.
33. Evstaf'eva T.G., Bessonova N.S., Kobeleva T.A., Sichko A.I. Primenenie jodometrii i alkalimetrii v analize mjagkoj lekarstvennoj formy «Metaprozol'». Voprosy obespechenija kachestva lekarstvennyh sredstv. 2019; 1(23): 35-41.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений»
приглашает к сотрудничеству
фармпроизводителей и сельхозпредприятия
для совместного продвижения наших научных разработок.
Мы предлагаем лекарственные фитопрепараты к производству
и агротехнологии лекарственных и ароматических культур
для выращивания в различных регионах России

Тел. контакта: 8(495)388-55-09; 8(495)388-61-09; 8(495)712-10-45
Fax: 8(495)712-09-18
e-mail: vilarnii.ru
www.vilarnii.ru