

Л.М. Шкарапута¹, В.І. Степаненко², Л.Л. Митрохіна¹, Л.О. Тищенко¹,
Л.А. Шевченко¹, І.П. Морозова¹

¹Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії імені В.П. Кухаря НАН України, Київ

²Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

Застосування «Теобону-дитіомікоциду» та композицій, створених на його основі, при лікуванні грибкових захворювань

Мета роботи — створити та визначити ефективність композицій на основі «Теобону-дитіомікоциду» з високим кератолітичним ефектом та підвищеною проникною здатністю у вогнища ураження при лікуванні ускладнених грибкових захворювань шкіри і нігтів.

Матеріали та методи. При створенні композицій з посиленням проникнення у шкіру та нігті використовували «Теобон-дитіомікоцид», сечовину і кальцію тіогліколят (СаТ), як моделі — стрижні пташиного крила та нігті здорової людини. В процесі лікування застосовували екстемпорально виготовлені композиції. Під наглядом перебували 18 хворих (10 чоловіків і 8 жінок) віком від 19 до 64 років, тривалість захворювання у яких становила від 1 до 30 років. Критерії визначення ефективності препаратів: клінічний стан хворих та результати мікробіологічних досліджень.

Результати та обговорення. Досліджено сумісність «Теобону-дитіомікоциду» з низкою підсилювачів penetрації та вивчено їхній вплив на проникнення розчину «Теобону-дитіомікоциду» у вогнища ураження. Запропоновано оригінальні композиції (мазь «Теобону-дитіомікоциду» із сечовиною та розчин «Теобону-дитіомікоциду» із СаТ) з високим кератолітичним ефектом та підвищеною проникною здатністю в шкіру та нігті. Розроблено схеми лікування і проаналізовано стан хворих при застосуванні цих композицій. Доведено їхню ефективність, відсутність побічних ефектів, хорошу переносність і доцільність лікування в такий спосіб.

Висновки. Узагальнено досвід місцевого лікування грибкових захворювань розчином, маззю «Теобону-дитіомікоциду» та оригінальними композиціями на його основі. Досліджено шляхи підвищення проникнення розчину «Теобону-дитіомікоциду» в нігті. Розроблено композиції препарату з гентаміцином, сечовиною та СаТ, які у 5–6 разів збільшують проникнення розчину «Теобону-дитіомікоциду» в уражений ніготь і забезпечують його безболісне видалення. Запропоновано схеми лікування грибкових захворювань, ускладнених гіперкератозом, з використанням виготовлених *ex tempore* оригінальних композицій на основі препарату. Доведено терапевтичну ефективність, відсутність побічної дії, хорошу переносність розроблених препаратів і доцільність їхнього застосування для місцевого лікування ускладнених дерматозів і оніхомікозу.

Ключові слова

Дерматомікоз, оніхомікоз, антимікотик, «Теобон-дитіомікоцид», композиція, підсилювач проникнення, кератолітик.

За результатами статистично достовірних досліджень встановлено, що поширеність грибкових хвороб в Україні становить 30–40 % (у світі 20–25 %), а для окремих категорій їхня кількість сягає 80–90 %. Підвищення захворюваності спричиняє зниження імунітету внаслідок впливу таких несприятливих умов довкілля як наслідки аварії на ЧАЕС, широке застосування антибіотиків, занадто висока для широких верств населення вартість лікарських засобів.

Останнє зумовлено домінуванням на фармацевтичному ринку України (58,2 %) закордонних лікарських засобів за ціною в 1,7–2,2 разу вищою від вартості вітчизняних препаратів [2].

Фахівці Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії (ІБОНХ) імені В.П. Кухаря НАН України та НМУ імені О.О. Богомольця створили оригінальний антимікотик «Теобон-дитіомікоцид» [35]. Його діючою речовиною є N-(1,1-діоксотіолан-3-іл)-дитіокарбамат калію, що ак-

тивно пригнічує як хвороботворні гриби *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Trichophyton rubrum*, *Microsporum canis*, так і грампозитивні (*S. aureus*) та малочутливі навіть до пеніциліну грамнегативні бактерії (*E. coli*, *S. flexneri*, *Kl. pneumoniae*, *P. aeruginosa*).

З метою запобігання побічної шкідливої дії на людину вивчено вплив N-(1,1-діоксотіолан-3-іл) дитіокарбамату калію на лабораторних тварин. За даними дослідження гострої токсичності, кумулятивних властивостей, шкірно-резорбтивної, місцевопоздражуючої дії на шкіру та слизові оболонки, алергенних властивостей, впливу на показники, що характеризують стан серцево-судинної, дихальної, центральної нервової систем, печінки, нирок, крові, ризику виникнення віддалених ефектів (мутагенного, канцерогенного, тератогенного, ембріотоксичного, впливу на репродуктивну функцію) встановлено, що препарат не чинить негативного побічного впливу [9, 10].

Доведено доцільність використання «Теобону-дитіомікоциду» із вмістом N-(1,1-діоксотіолан-3-іл)-дитіокарбамату калію 99,5–99,9 % у формі 3 % водного розчину та 5 % мазі на основі парафіну білого м'якого при лікуванні хворих з мікозами шкіри [3, 4, 6, 15]. Показники загальноклінічного аналізу крові і сечі, біохімічного аналізу крові до і після лікування відповідали нормі, що свідчить про відсутність загальнотоксичного впливу на організм пацієнтів і добре узгоджується з токсикологічною характеристикою «Теобону-дитіомікоциду» [10]. На підставі результатів клінічних досліджень зроблено висновок, що за спектром антимікотичної дії, ефективністю, переносністю і тривалістю лікування «Теобон-дитіомікоцид» статистично вірогідно переважає всесвітньо відомі референтні препарати «Клотримазол» та «Мікозолон» [35].

«Теобон-дитіомікоцид» у формі активного фармацевтичного інгредієнта (субстанції) та 5 % мазі було внесено до Державного реєстру лікарських засобів у 2002 і у 2008 р. відповідно, у 2017 і 2019 р. лікарські форми успішно перереєстровано [7, 8]. За всю історію України було зареєстровано 366 протигрибкових препаратів [2] і з них лише кілька оригінальних, серед яких «Теобон-дитіомікоцид».

Уперше сформульовано принципи форсованого високоселективного отримання N-(1,1-діоксотіолан-3-іл)-дитіокарбамату калію. Створено наукові засади раціонального промислового виробництва препарату [35]. За результатами 12 винаходів [16–21, 28, 30–34] розроблено і на ДП «Експериментальний завод медичних препаратів ІБОНХ НАН України» освоєно екологіч-

но безпечне виробництво потужністю 110–150 тис. туб мазі «Теобону-дитіомікоциду» на рік. Проліковано десятки тисяч хворих, у тому числі воїнів АТО та пацієнтів Головного військового клінічного госпіталю МО України.

Встановлено, що застосування 2–5 % водного розчину «Теобону-дитіомікоциду» для просочення перев'язувальних матеріалів [24] істотно скорочує термін загоювання ран і виразок [22] і сприяє лікуванню інфекційних уражень шкіри [23]. За свідченням фахівців Київського обласного ШВД, застосування препарату для місцевого лікування хворих з пухирними дерматозами сприяло більш швидкому припиненню мокнуття та епітелізації шкіри. За результатами дослідження ефективності застосування розчину і мазі «Теобону-дитіомікоциду» при лікуванні екземи [13, 14] у всіх хворих відзначено покращення стану, у 72 % – суттєве: ерозії загоїлись, папули підсохли, мокнуття припинилось, тріщини зарубцювались. Гострі вияви хвороби (запальні реакції, біль, екскоріації) у більшості пацієнтів зникли на 4–5-ту добу лікування. Після лікування мікробної екземи паразитарні гриби не були виявлені. При лікуванні хворих з мікотичною екземою ефективність препарату переважає таку «Флуконазолу» і суттєво перевищує – «Клотримазолу».

Для лікування мікозу стоп з гіперкератозними ускладненнями та з метою профілактики оніхомікозу запропоновано спосіб [25, 26], в якому для прискореного забезпечення біодоступу препарату до уражених шарів епідермісу застосовували лікарські засоби «Теобон-дитіомікоцид» у формі 3 % водного розчину *ex tempore* та 5 % мазі на основі парафіну білого м'якого. При лікуванні в запропонований спосіб уже через 3–5 днів відзначали значне поліпшення стану – зникали неприємні суб'єктивні відчуття (свербіж, сухість у вогнищах ураження), відбувалася активна епітелізація шкіри. Залежно від тяжкості захворювання повне клінічне вилікування було зареєстроване на 2–4-й тиждень, патогенних грибів не виявлено.

З метою зменшення використання глюкокортикостероїдів при лікуванні дерматозів, ускладнених бактеріальною і грибковою інфекцією, запропоновано композицію «Теобону-дитіомікоциду» (5%) з гентаміцину сульфатом (0,1%) у формі мазі [11, 12, 27]. Досліджено її ефективність при місцевому лікуванні дерматозів, ускладнених бактеріальною інфекцією. Застосування мазі впродовж 14 діб (2–3 рази на добу) дало змогу досягти суттєвого покращення вже на 4–5-ту добу лікування. Повне клінічне одужання зареєстровано на 10–14-ту добу.

Загроза поширення грибкових захворювань через зростання резистентності шкідливих мікроорганізмів до відомих препаратів робить актуальним розширення сфери застосування «Теобону-дитіомікоциду» і створення на його основі більш потужних лікарських засобів.

Мета роботи — створити та визначити ефективність композицій на основі «Теобону-дитіомікоциду» з високим кератолітичним ефектом та підвищеною проникною здатністю у вогнища ураження при лікуванні пацієнтів з ускладненими грибковими захворюваннями шкіри і нігтів.

Матеріали та методи

У ході дослідження використовували субстанцію «Теобону-дитіомікоциду», його 3% водний розчин та 5% мазь на основі парафіну білого м'якого. Відома низка підсилювачів проникнення фармацевтичної субстанції до вогнищ ураження в шкірі і нігтях [36, 37]. Експериментально було доведено сумісність калію N-(1,1-діоксотіолан-3-іл)-дитіокарбамату з диметилсульфоксидом (ДМСО), сечовиною, гідроперитом (клатрат пероксиду водню з сечовиною); щавлевою, гліколевою та тіогліколевою кислотами; натрію тіогліколяту (NaT) та кальцію тіогліколяту (CaT). Виявилось, що в кислому середовищі, яке створюють щавлева, гліолева та тіогліолева кислоти, діюча речовина швидко руйнується. Для кращого розчинення NaT необхідно ввести не менше 20% спирту етилового, в якому не розчиняється діюча речовина. Поєднання «Теобону-дитіомікоциду» з гідроперитом теж спричиняє руйнування препарату. Композиції «Теобону-дитіомікоциду» з ДМСО, сечовиною та CaT не є антагоністами, вони цілком сумісні, що і зумовило їхній вибір як найбільш перспективних підсилювачів проникнення ТД.

Враховуючи загальновідому подібність структури кератозних утворень шкіри, нігтів людини та стрижнів пташиного пера (в основі фібрилярні білки — кератини), при дослідженні проникнення різних композицій було обрано як моделі найбільш складні для проникнення стрижні гусячого пера (модель 1) та нігті людини (модель 2).

Стрижні гусячого пера і нігті людини різали на невеликі шматочки (2 × 3 мм), промивали 70% етиловим спиртом, ополіскували водою, висушували до досягнення постійної маси за температури близько 30 °С. Проникнення в модельні системи оцінювали в дослідах *in vitro*. Чашки Петрі з висушеним матеріалом відомої маси (близько 0,2 г) заливали робочим розчином і витримували від 5 хв до 20 год за температури 25–30 °С. Зайву вологу видаляли і визначали

масу поглинутих робочих розчинів. Експеримент проводили тричі.

Переваги «Теобону-дитіомікоциду» над клотримазолом [35] та сумісність із сечовиною відкрили перспективу створення лікарського засобу з більш потужним антигрибковим потенціалом, ніж препаратів на основі клотримазолу (наприклад, «Клотрикарб»). При лікуванні грибкових захворювань було розроблено [29], екстемпорально виготовлено і застосовано композицію мазі на основі «Теобону-дитіомікоциду» з підвищеним вмістом сечовини (субстанція «Теобону-дитіомікоциду» 3–5%; сечовина 10–25%; масло вазелінове 4–5%; решта — парафін білий м'який).

Лікування хворих з гіперкератозом високого ступеня передбачало обробку уражених ділянок композицією «Теобону-дитіомікоциду» (10%) із CaT (5%), накладання оклюзійної пов'язки на 30–40 хв з подальшим видаленням розм'якшеного ороговілого шару. На очищену шкіру легким втиранням двічі на день наносили мазь «Теобону-дитіомікоциду» (5%) із сечовиною (10%) до зникнення клінічних виявів захворювання (12–16 днів). У разі незначного ускладнення стопи обробляли маззю «Теобону-дитіомікоциду» (5%) із сечовиною (25%) з подальшим накладанням оклюзійної пов'язки на 10–40 хв і очищенням відмерлих клітин епідермісу. Для домашнього користування призначали композицію мазі «Теобону-дитіомікоциду» (5%) із сечовиною (10%) до повного виліковування.

При лікуванні дерматозів, ускладнених бактеріальною і грибковою інфекцією, протягом 8–10 днів використовували мазь «Теобону-дитіомікоциду» (5%) із гентаміцином (0,1%) до зникнення запалення. Надалі для повного виліковування (12–30 днів) застосовували композицію мазі «Теобону-дитіомікоциду» (5%) із сечовиною (10%).

При лікуванні оніхомікозу з допомогою водного розчину композиції «Теобону-дитіомікоциду» (10%) із CaT (5%) розм'якували (аплікації та оклюзійні пов'язки) і безболісно видаляли кератинізовану тканину нігтя. Надалі ложе нігтя двічі на день обробляли маззю «Теобону-дитіомікоциду» (5%) із сечовиною (10%). Покращення клінічної картини відзначено через 4–6 міс.

Критеріями вилікування були як відсутність суб'єктивних клінічних виявів (свербіж, печіння, відчуття дискомфорту тощо), так і об'єктивних ознак (мацерація, еритема, лущення та ін.); при оніхомікозі — динаміка відростання нігтя і результати мікроскопічних досліджень.

Таблиця 1. **Результати визначення поглинання робочих розчинів модельною системою (1)**

Приклад	Робочий розчин «Теобону-дитіомікоциду»	Середнє збільшення відносної маси матеріалу, %	Експозиція, год
1	Вода	38,91	20
	Водний розчин (3%)	45,98	
	Водний розчин (10%)	59,26	
	Водний розчин (3%) і ДМСО (40%)	36,48	
	Водний розчин (10%) і ДМСО (40%)	45,26	
2	Вода	36,12	20
	Водний розчин (10%)	44,08	
	Водний розчин сечовини (10%)	38,50	
	Водний розчин (5%) і сечовини (5%)	43,49	
	Водний розчин (10%) і сечовини (5%)	45,98	
	Водний розчин (10%) і сечовини (10%)	40,73	
3	Вода	35,12	20
	Водний розчин (10%)	44,22	
	Водний розчин СаТ (5%)	248,73	
		41,74	0,083
		62,54	0,167
	Водний розчин ТД (10%) і СаТ (5%)	89,44	0,333
		94,63	0,5

Таблиця 2. **Результати визначення поглинання робочих розчинів нігтями здорової людини (модель 2)**

Приклад	Робочий розчин «Теобону-дитіомікоциду»	Середнє збільшення відносної маси шматочків нігтя, %	Експозиція, хв
1	Вода	29,84	30
2	Водний розчин (3%)	40,11	
3	Водний розчин (10%)	44,52	
4	Водний розчин ТД (10%) і ДМСО (40%)	48,16	
5	Водний розчин (10%) і сечовини (5%)	50,36	
6		52,62	5
		100,83	10
	Водний розчин (10%) і СаТ (5%)	146,50	20
		296,46	30

Результати та обговорення

Результати дослідження впливу підсилювачів пенетрації на проникнення розчинів «Теобону-дитіомікоциду» в моделях 1 і 2 (стрижні гусака і нігті людини відповідно) наведено в табл. 1 і 2.

Уведення в композицію ДМСО, речовини, що, як відомо, значно покращує проникнення

лікарських речовин крізь роговий шар [1, 5], не сприяло збільшенню проникнення «Теобону-дитіомікоциду» (див. табл. 1, приклад 1). Так, відносна маса при використанні розчину (3%) із ДМСО (40%) збільшилась на рівні застосування чистого 3% водного розчину і значно поступалась такій у розчині (10%). Це можна пояснити

набуханням волокон кератину під впливом ДМСО [38] і подальшим блокуванням penetрації.

Включення до складу композиції сечовини (широко вживаного кератолітичного засобу [36, 37]) при варіюванні вмісту «Теобону-дитіомікоциду» та сечовини в інтервалі 5–10% не забезпечило результатів, які б суттєво перевищували інші (див. табл. 1, приклад 2).

Найбільш значне збільшення відносної маси моделі 1 забезпечила композиція розчину «Теобону-дитіомікоциду» із СаТ. За 20–30 хв вона суттєво перевищила масу поглинутого розчину в присутності інших композицій при експозиції 20 год (див. табл. 1, приклад 3).

Отже, найбільш ефективною навіть у разі складного об'єкта для проникнення розчину (стрижень птаха) є композиція водного розчину «Теобону-дитіомікоциду» (10%) із СаТ (5%).

Запропоновані композиції були досліджені на нігтях людини (див. табл. 2, модель 2).

Порівняння даних табл. 1 і 2 показує, що при переході від стрижнів птаха до нігтів людини відсоток збільшення відносної маси досліджуваного зразка зберігався. Введення в композицію ДМСО чи сечовини в зазначених концентраціях практично не впливало на проникнення водного розчину «Теобону-дитіомікоциду», введення СаТ різко збільшило цей показник. При застосуванні композиції на основі «Теобону-дитіомікоциду» (10%) із СаТ (5%) на стрижнях птаха за 30 хв відносна маса не перевищувала 94,63–98,32%, а на шматочках нігтів здорової людини сягала 280,59–296,46%. Це добре узгоджується з даними про більш несприятливі умови проникнення в середовище з перевагою β -кератину.

Експериментально було встановлено, що збільшення експозиції понад 0,5–1,5 год призвело до набухання як моделі 1, так і 2, а також до їхнього перетворення на желеподібну субстанцію. Зазначені експозиції суттєво спрощують процедуру, зменшують епідермальний бар'єр (товщину нігтя) і роблять її безболісною. Загроза руйнування зразків до желеподібного стану є пересторогою для верхньої межі експозиції (20–30 хв) розчину при лікуванні без механічного зменшення товщини нігтя. Допустимий вміст «Теобону-дитіомікоциду» слід обмежити 10% — концентрацією, яка є достовірно безпечною для людини [9, 10]. Підвищення концентрації СаТ понад 5% недоцільне через можливе подразнення шкіри.

Отже, експериментально встановлено, що композиція «Теобону-дитіомікоциду» із СаТ суттєво (в 5–6 разів) підвищує проникнення водного розчину «Теобону-дитіомікоциду». Її можна використовувати для лікування грибкових захво-

рювань нігтів та гіперкератозних утворень шкіри при вмісті у водному розчині 10% і СаТ 5%.

Перебіг ускладнених грибкових захворювань стоп і нігтів і лікування із застосуванням розроблених композицій на основі «Теобону-дитіомікоциду» проводили на кафедрі дерматології та венерології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. Обстежено і проліковано 18 хворих (10 чоловіків і 8 жінок) віком від 19 до 64 років. Клінічна картина захворювання була характерною для дерматомікозів різного ступеня з ускладненнями на шкірі і нігтях. Ускладненнями мікозу були гіперкератоз стоп, м'які і тверді (кореневі) мозолі, точкові крововиливи (геморагії), тріщини, виразки. У більшості хворих з оніхомікозом виявлено збудники роду *Trichophyton rubrum* і *Candida albicans*. Тривалість лікування залежала від поширеності і тяжкості перебігу захворювання та становила від 1 до 6 міс.

У прикладах наведено результати використання композицій на основі «Теобону-дитіомікоциду» при лікуванні пацієнтів з грибковими захворюваннями.

Хвора В., 64 роки. Цукровий діабет 2 типу, мікоз стоп. На стопах виявлено незначні кератозні утворення (рис. 1А). Скарги на свербіж у міжпальцевих складках. Для розм'якшення шкіри стопи обробляли маззю «Теобону-дитіомікоциду» (5%) із сечовиною (25%) з подальшим накладанням оклюзійної пов'язки на 30 хв та видаленням відмерлих клітин епідермісу. Впродовж 3 тиж двічі на добу хвора змазувала стопи маззю «Теобону-дитіомікоциду» (5%) із сечовиною (10%). Уже на 7-й день лікування відзначено активну епітелізацію шкіри, свербіж у міжпальцевих складках помітно зменшився. На 20-й день лікування ще раз повторили процедуру очищення з використанням мазі «Теобону-дитіомікоциду» (5%) із сечовиною (25%). Повне клінічне виліковування зафіксовано на 30-ту добу (рис. 1Б). Паразитарних грибів не виявлено.

Хвора З., 52 роки. Оніхомікоз (*Trichophyton rubrum*), травматична оніходистрофія, оніхогрифоз (рис. 2А). Уражений ніготь обробляли водним розчином «Теобону-дитіомікоциду» (10%) із СаТ (5%), накладали оклюзійну пов'язку на 40 хв, після чого розм'якшений ніготь у три прийоми безболісно видаляли. Впродовж 5 міс хвора обробляла двічі на день зону нігтьового ложа маззю «Теобону-дитіомікоциду» (5%) із сечовиною (10%). Лікування триває. Відзначено поліпшення клінічної картини (рис. 2Б, червень 2019 р.), вирівнявся зовнішній шар, відновились колір і гідратація нігтьової пластини.



Рис. 1. Лікування мікозу стоп хворої В., 64 роки: А — до лікування; Б — після лікування впродовж 1 міс

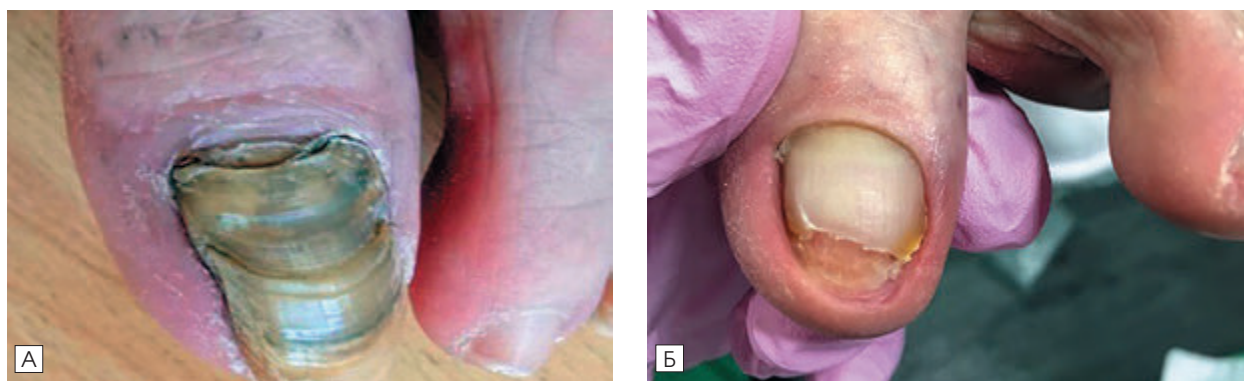


Рис. 2. Лікування оніхомікозу хворої З., 52 роки, композиціями «Теобону-дитіомікоциду» із СаГ та ТД із сечовиною: А — стан нігтя до лікування; Б — відрослий ніготь після лікування впродовж 5 міс

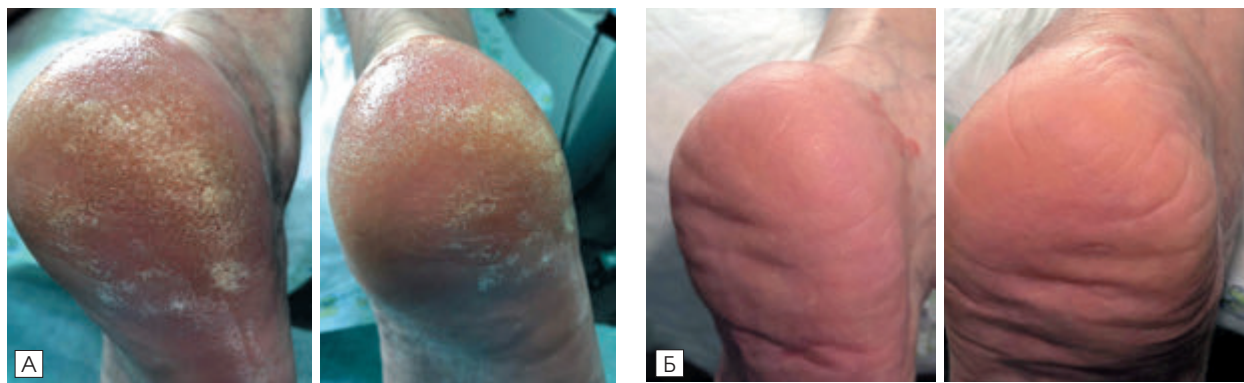


Рис. 3. Лікування мікозу стоп хворого С., 54 роки: А — до лікування; Б — після лікування впродовж 1 міс



Рис. 4. Лікування мікозу стоп та дистально-латерального ураження нігтя хворого Д., 33 роки: А — до лікування; Б — після лікування

Хворий С., 54 роки. Цукровий діабет 2 типу, кератозні утворення, венозна недостатність, тромбофлебіт, скарги на сухість шкіри стоп, тріщини (рис. 3А). Зони ороговілості обробили водним розчином «Теобону-дитіомікоциду» (10%) із СаТ (5%), наклали оклюзійну пов'язку із полімерної плівки. Через 30 хв розм'якшені ороговілі маси безболісно видалили, на стопи легким втиранням нанесли мазь «Теобону-дитіомікоциду» (5%) із сечовиною (10%). Для домашнього лікування впродовж 3 тиж хворий застосовував мазь двічі на добу. Вже на 6-ту добу стан значно покращився, зник біль під час ходьби. На 10-й день шкіра на підшві пом'якшала і стала еластичною. Через 3 тиж лікування провели чистку фрезою з повторенням процедури обробки стоп водним розчином «Теобону-дитіомікоциду» (10%) із СаТ (5%) і видалили залишки кератозних утворень. Через 1 міс відзначено значне поліпшення клінічного стану: шкіра пом'якшала, лусочки щезли, тріщини епітелізувались (рис. 3Б). Зважаючи на наявність цукрового діабету, хворому для профілактики рекомендовано тричі на тиждень впродовж 1 міс змазувати стопи маззю «Теобону-дитіомікоциду» (5%) із сечовиною (10%).

Хворий Д., 33 роки. Мікоз стоп, початкова стадія оніхомікозу з дистально-латеральним ураженням нігтя (*Candida albicans*), оніхолісис. Скарги на свербіж, сухість, лущення на стопах, у міжпальцевих складках і під пальцями, локальні ерозії, почервоніння по всьому периметру стопи (рис. 4А). Лікування почали з видалення неприрослої частини нігтьової пластинки, очищення та обробки стоп і нігтів маззю «Теобону-дитіомікоциду» (5%) із гентаміцином (0,1%). Упродовж 2 тиж хворий двічі на добу накладав мазь

«Теобону-дитіомікоциду» (5%) із сечовиною (10%) на стопи. Вже через 1 тиж стан шкіри стоп значно покращився, зник біль під час ходьби. На 10-й день шкіра на підшві пом'якшала, зникли ерозії, лущення, свербіж, почервоніння (рис. 4Б), а також біль під час ходьби. Клінічних ознак оніхомікозу не виявлено. Надалі для пом'якшення і зволоження шкіри стоп, бокових валиків нігтів і всього ураженого нігтя пацієнт застосовував композицію мазі «Теобону-дитіомікоциду» (5%) із сечовиною (10%).

Застосування композицій «Теобону-дитіомікоциду» в комбінації з гентаміцином, сечовиною і СаТ не спричиняло патологічних змін лабораторних показників крові пацієнтів. У процесі лікування побічних ефектів не зафіксовано.

Висновки

Узагальнено досвід місцевого лікування грибкових захворювань розчином, маззю «Теобону-дитіомікоциду» та оригінальними композиціями на його основі. Досліджено шляхи підвищення проникнення розчину «Теобону-дитіомікоциду» в нігті. Розроблено композиції «Теобону-дитіомікоциду» з гентаміцином, сечовиною та СаТ, які у 5–6 разів збільшують проникнення розчину «Теобону-дитіомікоциду» в уражений ніготь і забезпечують його безболісне видалення. Запропоновано схеми лікування грибкових захворювань, ускладнених гіперкератозом, з використанням виготовлених *ex tempore* оригінальних композицій на основі «Теобону-дитіомікоциду». Доведено терапевтичну ефективність, відсутність побічної дії, хорошу переносність розроблених препаратів і доцільність їхнього застосування для місцевого лікування ускладнених дерматозів і оніхомікозу.

Список літератури

- Бон Манфред, Кремер Карл Теодор. Пат. України № 51693. Лак для нігтів з протипсоріазною активністю / Опубл. 16.12.2002, Бюл. № 12.
- Дуллах Арам. Разработка состава и технологии мягкого лекарственного средства комплексного действия для лечения грибковых поражений кожи: автореф. дис. ...канд. фарм. наук.— НМАПО имени П.Л. Шупика.— К., 2016.— 271 с.
- Коляденко В., Степаненко В., Шкарапута Л. та ін. Препарат для лікування грибкових захворювань шкіри // Вісн. фармакології та фармації.— 2006.— № 5.— С. 17.
- Коляденко В.Г., Степаненко В.І., Глухенький Б.Т. та ін. Оригінальний вітчизняний засіб Теобон-дитіомікоцид для зовнішнього лікування мікозів шкіри // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2002.— № 4 (7).— С. 35—37.
- Марк Барри Браун, Стюарт Аллен Джонс, Роберт Тернер. Пат. RU2408361C2. Композиции местного применения для ногтей / Priority date 06.06. 2005. Опубл. 22.03. 2004.
- Медведь О.В., Шкарапута Л.М., Коляденко В.Г. Анти-мікотичні властивості похідної карбамінової кислоти // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2011.— № 3 (42).— С. 83—86.
- Наказ МОЗ України від 01.08.2017 № 887.
- Наказ МОЗ України від 22.02.2019 № 464.
- Сасинович Л.М., Шкарапута Л.Н., Рязанова Р.А. и др. Токсиколого-гигиеническая характеристика нового отечественного фунгицида Сульфокாரбатіона-К // Современные проблемы токсикологии.— 2002.— № 2.— С. 67—72.
- Сасинович Л.М., Каган Ю.С., Баглий И.А. и др. Токсикологическая характеристика нового отечественного антимикотика Теобона-дитіомікоцида // Современные проблемы токсикологии.— 2001.— № 2.— С. 68—73.
- Степаненко В.І., Шкарапута Л.М., Наумова Л.О. та ін. Застосування композиції Теобону-дитіомікоциду з Гентаміцином як засобу для місцевого лікування дерматозів, ускладнених бактеріальною чи грибковою інфекцією.— Патент України № 116184, Бюл. 3, 2018.
- Степаненко В.І., Шкарапута Л.М., Наумова Л.О. та ін. Застосування композиції Теобону-дитіомікоциду з Гентаміцином як засобу для місцевого лікування дерматозів, ускладнених грибковою або бактеріальною інфекцією //

- Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2017.— № 2 (65).— С. 65—69.
13. Степаненко В.І., Шкарапута Л.М., Сологуб Л.В. та ін. Засіб для місцевого лікування екземи // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2016.— № 3 (62).— С. 79—82.
 14. Степаненко В.І., Шкарапута Л.М., Сологуб Л.В. та ін. Засіб для місцевого лікування екземи.— Патент України № 114082, Бюл. 16, 2017.
 15. Степаненко В.І., Шкарапута Л.М., Сологуб Л.В. та ін. Теобон-дитіомікоцид — сучасний високоефективний антимікотик // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2016.— № 2 (61).— С. 91—93.
 16. Шкарапута Л.М., Даниленко В.В., Поляков О.Д. та ін. Спосіб одержання (1,1-діоксотіолан-3-іл)-дитіокарбамату калію.— Патент України на винахід № 19887, Бюл. № 6, 1997.
 17. Шкарапута Л.М., Даниленко В.В., Поляков О.Д. та ін. Спосіб одержання (1,1-діоксотіолан-3-іл)-дитіокарбамату калію.— Патент України на винахід № 19941, Бюл. № 6, 1997.
 18. Шкарапута Л.М., Даниленко В.В., Поляков О.Д. та ін. Спосіб одержання (1,1-діоксотіолан-3-іл)-дитіокарбамату калію.— Патент України на винахід № 19942, Бюл. № 6, 1997.
 19. Шкарапута Л.М., Даниленко В.В., Поляков О.Д. та ін. Спосіб одержання (1,1-діоксотіолан-3-іл)-дитіокарбамату калію.— Патент України на винахід № 80208, Бюл. № 13, 2007.
 20. Шкарапута Л.М., Даниленко В.В., Язловський А.В. та ін. Спосіб одержання (1,1-діоксотіолан-3-іл)-дитіокарбамату калію.— Патент України на винахід № 30599, Бюл. № 1, 2003.
 21. Шкарапута Л.М., Даниленко В.В., Сидоренко В.М. та ін. Спосіб одержання 3-амінотіолан-1,1-диоксиду.— Патент України на винахід № 19943, Бюл. № 6, 1997.
 22. Шкарапута Л.М., Даниленко В.В., Тищенко Л.О. та ін. Застосування N-(1,1-діоксотіолан-3-іл)-дитіокарбамату калію як антимікробного засобу.— Патент України на корисну модель № 60476, Бюл. № 12, 2011.
 23. Шкарапута Л.М., Даниленко В.В., Тищенко Л.О. та ін. Застосування теобону-дитіомікоциду (N-(1,1-діоксотіолан-3-іл)-дитіокарбамату калію) як засобу для лікування інфекційних уражень шкіри.— Патент України на корисну модель № 59343, Бюл. № 9, 2011.
 24. Шкарапута Л.М., Даниленко В.В., Тищенко Л.О. та ін. Перев'язувальний матеріал.— Патент України на корисну модель № 60475, Бюл. № 12, 2011.
 25. Шкарапута Л.М., Митрохіна Л.Л., Тищенко Л.А. та ін. Застосування композиції «Теобону-дитіомікоциду» в лікуванні грибкових захворювань стоп, ускладнених гіперкератозом // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2019.— № 2 (73).— С. 50—54.
 26. Шкарапута Л.М., Митрохіна Л.Л., Черепинська О.В. та ін. Спосіб лікування грибкових захворювань, ускладнених гіперкератозом, та профілактики оніхомікозу.— Патент України на корисну модель № 1366016, Бюл. 14, 2019.
 27. Шкарапута Л.М., Тищенко Л.О., Шевченко Л.А. Технологія мазі Теобону-дитіомікоциду з Гентаміцину сульфатом // Катализ и нефтехимия.— 2017.— № 26.— С. 59—64.
 28. Шкарапута Л.М., Тищенко Л.О., Шевченко Л.А., Кухар В.П. Спосіб одержання мазі Теобону-дитіомікоциду.— Патент України на винахід № 108310, Бюл. № 7, 2015.
 29. Шкарапута Л.М., Черепинська О.В., Степаненко В.І. та ін. Заявка на винахід u 201904431. Композиція для місцевого лікування грибкових захворювань стоп, ускладнених гіперкератозом.— 2019.
 30. Шкарапута Л.Н. и др. Способ получения (1,1-диоксотіолан-3-іл)-дитіокарбамата калія.— Авторское свидетельство № 1822146, 12.10.1992.
 31. Шкарапута Л.Н., Даниленко В.В., Поляков А.Д. и др. Способ получения (1,1-диоксотіолан-3-іл)-дитіокарбамата калія.— Авторское свидетельство № 1408781 08.03.1988.
 32. Шкарапута Л.Н., Даниленко В.В., Поляков А.Д. и др. Способ получения (1,1-диоксотіолан-3-іл)-дитіокарбамата калія.— Авторское свидетельство № 1489145, 22.02.1989.
 33. Шкарапута Л.Н., Даниленко В.В., Сидоренко В.М. и др. Способ получения 3-амінотіолан-1,1-диоксида.— Авторское свидетельство № 1385557, 01.12.1987.
 34. Шкарапута Л.Н., Даниленко В.В., Сидоренко В.М. и др. Способ получения 3-амінотіолан-1,1-диоксида.— Авторское свидетельство № 1385558, 01.12.1987.
 35. Шкарапута Л.Н., Доля Н.Н., Степаненко В.И. и др. Производные 3-тиолан-1,1-диоксида. Технология, опыт применения, перспективы / Под ред. проф. Л.Н. Шкарапуты.— К.: Наук. думка, 2014.— 606 с.
 36. Chattaraj S.C., Walker R.B. Penetration Enhancer Classification // Percutaneous Penetration Enhancers / edited by Maibach H.I., Smith H.E.— CRC Press, Inc., Boca Raton, FL, 1995.— P. 5—20.
 37. Chemical Means of Transdermal Drug Permeation Enhancement // Transdermal and Topical Drug Delivery Systems, edited by Ghosh T.K., Pfister W.R.— Interpharm Press, Inc., Buffalo Grove, IL, 1997.
 38. Walters K.A., Flynn G.L., Marvel J.R. Physicochemical characterization of the human nail: solvent effects on the permeation of homologous alcohols // J. Pharm. Pharmacol.— 1985.— Vol. 37 (11).— P. 771—775.

Л.Н. Шкарапута¹, В.И. Степаненко², Л.Л. Митрохіна¹, Л.А. Тищенко¹,
Л.А. Шевченко¹, И.П. Морозова¹

¹ Інститут біоорганічної хімії та нефтехімії імені В.П. Кухаря НАН України, Київ

² Національний медичний університет імені А.А. Богомольця, Київ

Применение «Теобона-дитіомікоцида» и композиций, созданных на его основе, при лечении грибковых заболеваний

Цель работы — создать и исследовать композиции на основе «Теобона-дитіомікоцида» с высоким кератолитическим эффектом и повышенной проникающей способностью в очаги поражения при лечении осложненных грибковых заболеваний кожи и ногтей.

Материалы и методы. При создании композиций с усиленным проникновением в кожу и ногти использовали «Теобон-дитіомікоцид», мочевины и кальция тиогликолят (CaT), в качестве моделей — стержни птичьего крыла и ногти здорового человека. В ходе лечения применяли экстенпорально изготовленные композиции. Под наблюдением находились 18 больных (10 мужчин и 8 женщин) в возрасте от 19 до 64 лет, длительность заболевания у которых составила от 1 года до 30 лет. Критерии определения эффективности препаратов: клиническое состояние больных и результаты микробиологических исследований.

Результаты и обсуждение. Исследована совместимость «Теобона-дителиомикоцида» с рядом усилителей пенетрации и изучено их влияние на проникновение раствора «Теобона-дителиомикоцида» в очаг поражения. Предложены оригинальные композиции (мазь «Теобона-дителиомикоцида» с мочевиной и раствор «Теобона-дителиомикоцида» с СаТ) с высоким кератолитическим эффектом и повышенной проникающей способностью в кожу и ногти. Разработаны схемы лечения и проанализировано состояние больных при применении композиций. Доказано их эффективность, отсутствие побочных эффектов, хорошая переносимость и целесообразность лечения таким способом.

Выводы. Обобщен опыт местного лечения грибковых заболеваний раствором, мазью «Теобона-дителиомикоцида» и оригинальными композициями на его основе. Исследованы пути повышения проникновения раствора «Теобона-дителиомикоцида» в ногти. Разработаны композиции «Теобона-дителиомикоцида» с гентамицином, мочевиной и СаТ, которые в 5–6 раз увеличивают проникновение раствора «Теобона-дителиомикоцида» в пораженный ноготь и обеспечивают его безболезненное удаление. Предложены схемы лечения грибковых заболеваний, осложненных гиперкератозом, с использованием изготовленных *ex tempore* оригинальных композиций на основе «Теобона-дителиомикоцида». Доказана терапевтическая эффективность, отсутствие побочных эффектов и хорошая переносимость разработанных препаратов и обоснована целесообразность их применения для местного лечения осложненных дерматозов и онихомикоза.

Ключевые слова: дерматомироз, онихомикоз, антимикотик, «Теобон-дителиомикоцид», композиция, усилитель проникновения, кератолитик.

L.M. Shkaraputa¹, V.I. Stepanenko², L.L. Mytrokhina¹, L.O. Tyshchenko¹, L.A. Shevchenko¹, I.P. Morozova¹

¹ V.P. Kukhar Institute of Bioorganic Chemistry and Petrochemistry of NAS of Ukraine, Kyiv

² O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

Use of *Theobon-dithiomycocide* and compositions created on its basis in treatment of fungal diseases

Objective — creation and study of compositions based on *Theobon-dithiomycocide* with a high keratolytic effect and increased penetration into lesions in the treatment of complicated fungal diseases of the skin and nails.

Materials and methods. *Theobon-dithiomycocide*, urea, and calcium thioglycolate (CaT) were used, when creating the compositions with enhanced penetration into the skin and nails; bird wing rods and nails of healthy persons were used as models. Extemporaneously made compositions were used during the treatment. 18 patients (10 men and 8 women) aged 19 to 64 years were under observation, the term of the disease was from 1 to 30 years. The criteria for the effectiveness of the drugs were the clinical condition of the patients and the results of microbiological studies.

Results and discussion. The compatibility of *Theobon-dithiomycocide* with a number of penetration enhancers and their effect on the penetration of the *Theobon-dithiomycocide* solution to the lesion site were studied. Original compositions (*Theobon-dithiomycocide* ointment + urea and *Theobon-dithiomycocide* + CaT solution) with high keratolytic effect and increased penetration into the skin and nails were proposed. Treatment schemes have been developed, and the condition of patients while using the compositions has been highlighted. Their effectiveness, the absence of side effects and good tolerance of treatment have been proven.

Conclusions. The experience of local treatment of fungal diseases with the solution, *Theobon-dithiomycocide* ointment and original compositions based on it was summarized. The ways to increase the penetration of the *Theobon-dithiomycocide* solution into the nails were investigated. *Theobon-dithiomycocide* compositions with gentamicin, urea, and calcium thioglycolate have been developed which increase the penetration of *Theobon-dithiomycocide* solution into the nail by 5–6 times and provide painless removal of the damaged nail. Treatment regimens for fungal diseases complicated by hyperkeratosis were proposed using original compositions based on *Theobon-dithiomycocide* made *ex tempore*. The therapeutic efficacy, the absence of side effects and the good tolerance of the developed drugs, the feasibility of their use for topical treatment of complicated dermatoses and onychomycosis were proved.

Key words: dermatomycosis, onychomycosis, antimycotic, *Theobon-dithiomycocide*, composition, penetration enhancer, keratolytic.

Дані про авторів:

Шкарапута Леонід Миколайович, д. техн. н., проф., зав. відділу Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії імені В.П. Кухаря НАН України

02160, м. Київ, Харківське шосе, 50

Тел. (044) 559-66-47. E-mail: lnshkm@gmail.com.

Степаненко Віктор Іванович, д. мед. н., проф., зав. кафедри дерматології та венерології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця

Митрохіна Людмила Леонідівна, інженер Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії імені В.П. Кухаря НАН України

Тищенко Людмила Олександрівна, к. хім. н., ст. наук. співроб. Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії імені В.П. Кухаря НАН України

Шевченко Людмила Анатоліївна, інженер Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії імені В.П. Кухаря НАН України

Морозова Інна Петрівна, інженер Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії імені В.П. Кухаря НАН України