

DOI: 10.33380/2305-2066-2019-8-2-27-31
УДК 615.014.2

Изучение вязкости раствора нафтифина гидрохлорида с комбинацией полиэтиленгликолей

С. И. Косенкова^{1*}, И. И. Краснюк¹, И. И. Краснюк (мл.)¹

1 – ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8

*Контактное лицо: Косенкова Светлана Игоревна. E-mail: sv-omega@yandex.ru

Статья получена: 10.10.2018. Статья принята к печати: 02.11.2018

Резюме

Введение. Нафтифин гидрохлорид – противогрибковый препарат из группы аллиламинов, который применяется в качестве препарата для наружного использования при лечении онихомикоза. Быстро проникает в кожу и ногти. Оказывает противогрибковое, антибактериальное и противовоспалительное действие. Имеет широкий спектр действия в отношении многих грибов, вызывающих онихомикозы (дерматофиты, плесневые и дрожжевые грибки). Дополнительно оказывает антибактериальное действие в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, позволяет снизить риск осложненного течения заболевания. Обладает выраженным противовоспалительным действием. Полиэтиленгликоли относятся к классу органических полимеров этиленгликоля. Полиэтиленгликоли безопасны и широко применяются в фармацевтическом производстве, за счет многообразия применения. Объектом исследования является ряд растворов нафтифина гидрохлорида в различной комбинации и с различным соотношением полиэтиленгликолей.

Цель. Цель работы: подобрать оптимальный состав раствора нафтифина гидрохлорида, добиться за счет вязкости пролонгирующего действия раствора, а также определить время течения для выбора лекарственной формы с максимальной вязкостью.

Материалы и методы. Для определения вязкости данного раствора использован метод капиллярной вискозиметрии на аппарате ВПЖ-2. В качестве раствора сравнения использован раствор «Экзодерил».

Результаты и обсуждение. Чередуя различные комбинации полиэтиленгликоля, мы повысили вязкость раствора нафтифина гидрохлорида, благодаря чему добились более точного способа нанесения лекарственных веществ. В ходе исследования определили, что раствор «Экзодерил» обладает минимальной вязкостью, по сравнению со всеми образцами исследуемых растворов.

Заключение. Оптимальная вязкость раствора нафтифина гидрохлорида обеспечивает пролонгированное действие препарата, за счет более длительного нахождения на ногтевой пластине. Вязкость позволяет обеспечить более точное нанесение на поврежденный ноготь, и снижает потерю концентрации действующего вещества. Увлажняющие свойства полиэтиленгликолей помогут снизить выраженность побочных эффектов (сухость, раздражение), и обеспечить более длительное и комфортное лечение онихомикоза.

Ключевые слова: гидрохлорид нафтифина, полиэтиленгликоль, вискозиметрия, раствор, полимеры.

Конфликт интересов: конфликта интересов нет.

Для цитирования: Косенкова С. И., Краснюк И. И., Краснюк (мл) И. И. Изучение вязкости раствора нафтифина гидрохлорида с комбинацией полиэтиленгликолей. *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2019; 8(2): 27–31.

The Viscosity Study of Naftifine Hydrochloride Solution with a Combination of Polyethylene Glycols

S. I. Kosenkova¹, I. I. Krasnyuk¹, I. I. Krasnyuk (jr.)¹

1 – I. M. Sechenov First MSMU of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 8, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

*Corresponding author: Svetlana I. Kosenkova. E-mail: sv-omega@yandex.ru

Received: 10.10.2018. Accepted: 02.11.2018

Abstract

Introduction. Naftifin hydrochloride is an antifungal drug from the allylamine group, which is used as a drug for external use in the treatment of onychomycosis. Quickly penetrates the skin and nails. It has antifungal, antibacterial and anti-inflammatory effects. It has a wide range of actions against many fungi that cause onychomycosis (dermatophytes, molds and yeast). In addition, it has an antibacterial effect in the ratio of gram-positive and gram-negative bacteria, reduces the risk of complicated course of the disease. It has a pronounced anti-inflammatory effect. Polyethylene glycols belong to the class of organic polymers of ethylene glycol. Polyethylene glycols are safe and widely used in pharmaceutical production, due to the variety of applications. The object of the study is a number of solutions of naftifin hydrochloride in different combinations and with different ratios of polyethylene glycols.

Aim. The purpose of the work is to choose the optimal composition of the solution of naftifin hydrochloride. Achieve due to the viscosity of the prolonging action of the solution. Depending on the molecular weight of polyethylene glycol to determine the flow time of solutions. Choose among a number of samples with different ratios of polyethylene glycols, a solution with maximum viscosity.

Materials and methods. To determine the viscosity of this solution, a capillary viscometry method was used on the vpzh-2 apparatus. «Exoderil» solution was chosen as a reference formulation.

Results and discussion. Alternating different combinations of polyethylene glycol, we have increased the viscosity of the fluid naftifine hydrochloride, which has achieved a more accurate method of application of medicinal substances. During the study, it was determined that the solution «Exoderil» has a minimum viscosity, compared with all samples of the studied solutions.

Conclusion. The optimal viscosity of the solution of naftifin hydrochloride provides a prolonged action of the drug, due to a longer stay on the nail plate. Viscosity allows for more accurate application to the damaged nail, and reduces the loss of concentration of the active substance. Moisturizing properties of polyethylene glycols will help to reduce the severity of side effects (dryness, rarefaction), and provide a longer and more comfortable treatment of onychomycosis.

Keywords: naftifin hydrochloride, polyethylene glycol, viscosimetry, solution, polymers.

Conflict of interest: no conflict of interest.

For citation: Kosenkova S. I., Krasnyuk I. I., Krasnyuk (ml) I. I. The viscosity study of naftifine hydrochloride solution with a combination of polyethylene glycols. *Drug development & registration.* 2019; 8(2): 27–31.

ВВЕДЕНИЕ

Нафтифин гидрохлорид – противогрибковый препарат из группы аллиламинов, который применяется в качестве препарата для наружного использования при лечении онихомикоза. В настоящее время на фармацевтическом рынке имеется ряд препаратов, содержащих нафтифин гидрохлорид, но имеющих водно-спиртовую основу. Эти препараты имеют достаточно жидкую консистенцию, за счет чего увеличивается расход препарата. Эти препараты вызывают ряд побочных эффектов в виде местных реакций: сухости кожи, покраснений, жжения, зуда и раздражения. Это доставляет дополнительные неудобства при лечении онихомикоза. При онихомикозах раствор нафтифина применяют дважды в день, в течение 6 месяцев, а именно до полного отрастания ногтевой пластины [1].

Использование полиэтиленгликолей (ПЭГ) для увеличения вязкости раствора нафтифина гидрохлорида, является наиболее рациональным решением. Полиэтиленгликоли – полимер этиленгликоля, которые являются инертными, нетоксичными и биоразлагаемыми органическими полимерами, имеющими большое значение в областях биотехнологии и фармации. Уже на протяжении многих лет ПЭГи используются в фармацевтической промышленности, и являются безопасными для человека. Они зарегистрированы и описаны в мировых фармакопеях [2]. В промышленных масштабах ПЭГ получают в лабораторных условиях путем полимеризации окиси этилена с помощью гликолей и щелочных катализаторов. Полученное соединение, в зависимости от молекулярной массы, может иметь одно из трех агрегатных состояний: вязкая жидкость, твердое или пастообразное вещество (таблица 1). Одной из самых характерных особенностей растворов полиэтиленгликолей является вязкость, очень высокая по сравнению с растворами низкомолекулярных веществ, непостоянная при разных скоростях течения, сильно зависящая от температуры, нелинейно изменяющаяся с концентрацией раствора и связанная с молекулярным весом полимера определенными соотношениями [3].

Таблица 1. Полученное соединение, в зависимости от молекулярной массы

Table 1. The resulting compound, depending by molecular weight

Лекарственная форма	Молекулярная масса ПЭГ
Жидкие / пастообразные формы	300, 400, 600, 800, 1000
Чешуйки (хлопья)	1500, 2000, 3000, 3350, 4000, 6000, 8000, 10000, 12000, 20000, 35000
Порошок (перемолотые или гранулированные чешуйки)	3000, 3350, 4000, 6000, 8000, 10000, 12000, 20000
Мелкий порошок, (перемолотые или гранулированные чешуйки)	3350, 4000, 6000, 8000
Порошок полученный путем распылительной сушки	3350, 4000

Особенности вязкости растворов полимеров были предметом тщательного изучения в течение долгого времени. Но даже сейчас еще не вполне ясна природа этих особенностей, да и закономерности в их проявлении нельзя считать достаточно изученными. Но установленные факты и теоретические расчеты позволяют изучать полимеры и контролировать технологические процессы их получения. Успехи последних лет в изучении вязкости растворов полимеров в значительной степени обязаны достижениям в области теории строения жидкости и механизма вязкости жидкостей [4].

При исследовании вязкости растворов полимеров наблюдаются различные аномальные явления: вязкость изменяется во времени, вязкость зависит от состава раствора и, наконец, коэффициент вязкости не является постоянной величиной, а зависит от градиента скорости или от приложенного давления. Первые два аномальных изменения вязкости являются следствием неравновесности раствора. Что касается зависимости от градиента скорости, то она свидетельствует о неподчинении концентрированных растворов закону Ньютона; вначале вязкость уменьшается с ростом давления, а при дальнейшем увеличении давления остается постоянной [5, 6].

В растворах, не подчиняющихся закону Ньютона, наблюдаются также отклонения от закона Пуазейля; количество жидкости, протекающей через капилляр, растет не пропорционально давлению, как это должно было быть по закону Пуазейля, а быстрее. При этом отклонения от закона Пуазейля не связаны с переходом от ламинарного к турбулентному течению [7]. Известно, что критическая скорость или критическое давление, выше которого течение становится турбулентным, при одном и том же радиусе капилляра тем больше, чем выше вязкость жидкости. В концентрированных растворах полимеров вязкость жидкости настолько велика, что значения критических давлений должны быть очень большими. При тех давлениях, которые применяются на практике, течение продолжает оставаться ламинарным, но растворы не подчиняются уравнению Ньютона [8]. Объяснение этого уравнения находят в образовании структур в растворах полимеров, и часто повышенную аномальную вязкость раствора называют структурной вязкостью.

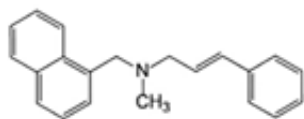
Понижение вязкости раствора при увеличении давления, то есть скорости течения, может происходить, например, если шарообразные частицы, находящиеся в растворе, способны деформироваться, принимая обтекаемую удлиненную форму [9]. Отклонения от законов Ньютона и Пуазейля особенно резко проявляются в том случае, когда в растворе находятся удлиненные палочкообразные частицы. В состоянии покоя или при малых градиентах скоростей вероятность любого положения палочкообразной частички одинакова в том смысле, что угол α , образуемый осью частички

с направлением потока, может иметь различные значения. При увеличении давления палочкообразные частицы могут ориентироваться по потоку, при этом уменьшается сопротивление потоку, следовательно, и вязкость раствора [10]. В концентрированных растворах длинные цепочкообразные молекулы могут переплетаться друг с другом и принимать разнообразные конфигурации, образовывать сетки, оказывающие очень сильное сопротивление потоку жидкости. При увеличивающемся давлении эти структуры постепенно разрушаются. Внутри сеток, образованных переплетением длинных цепей, может быть заключен растворитель. Образованию структур способствует явление ассоциации [11]. Повышение температуры, увеличивая подвижность частиц, всегда приводит к разрушению структур. Поэтому при повышении температуры наблюдаются меньшие отклонения от закона Ньютона. Однако следует иметь в виду, что повышение температуры часто приводит к деструкции цепей полимеров. Таким образом, более короткие цепи оказывают меньше сопротивление течению жидкости, следовательно, и вязкость раствора становится меньше [12, 13].

Целью настоящей работы было изучение вязкости раствора нафтифина гидрохлорида с комбинацией полиэтиленгликолей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для определения вязкости раствора нафтифина гидрохлорида для наружного применения, предназначенного для лечения грибковых заболеваний ногтей, в качестве лекарственного вещества (ЛВ) использовалась субстанция нафтифина гидрохлорида, который является искусственно полученным гомологом аллиламина. Нафтифин гидрохлорид обладает высокой противогрибковой активностью [14,15].



Химическое название, согласно номенклатуре ИЮПАК: (E)-N-Метил-N-(3-фенил-2-пропенил)-1-нафталинметанамин.

Объектами исследований являлись: субстанция нафтифина гидрохлорида (Naftifini hydrochloridi) соответствует требованиям Фармакопеи США и по описанию представляет собой белый или беловатый мелкокристаллический порошок, растворимый в метиловом или этиловом спиртах, и практически не растворим в воде [16].

Подбор вспомогательных веществ, позволяющих сохранить стабильность и оптимальный терапевтический эффект нафтифина гидрохлорида в растворе, основывался на технологических свойствах субстанции. Использовались вспомогательные вещества такие, как пропиленгликоль, вода очищенная

(ГФ XIV, ФС.2.2.0020.18), спирт этиловый 95% (ГФ XIV, ФС.2.1.0036.15), полиэтиленгликоли (ПЭГ-400, ПЭГ-1000, ПЭГ-1500) [17, 18].

Пропиленгликоль (Propylene Glycol) – бесцветная вязкая жидкость со слабым запахом, сладковатым вкусом, обладающая гигроскопическими свойствами. Применяется как вспомогательное вещество. Его температура кипения – 187 °С, температура замерзания – 60 °С. Одним из важных свойств пропиленгликоля является его способность к растворению как гидрофильных, так и гидрофобных веществ, что позволяет смешивать с помощью него вещества, которые сами по себе не смешиваются [18]. Пропиленгликоль предоставлен компанией DOW EUROPE GMBH, серия F820GARPD2, срок годности 27/10/2019.

Использовались приборы весы лабораторные ВЛТЭ-150 (ГОСТ 24104-01) и вискозиметр капиллярный стеклянный ВПЖ-2 (ГОСТ 10028-81) 0,34 мм, магнитная мешалка с подогревом ММ-5

Все приборы соответствовали техническим характеристикам, прошли государственную проверку и разрешены к экспериментальным исследованиям.

В первую очередь определили растворимость нафтифина гидрохлорида. Для определения растворимости навеску нафтифина, вносили в отмеренное количество этилового спирта 95% и перемешивали, используя магнитную мешалку, до полного растворения при 25 °С. Препарат считали растворившимся, если в растворе при наблюдении невооруженным глазом не обнаруживались частицы лекарственного вещества [13].

Вискозиметрический метод – наиболее простой и доступный метод определения вязкости высокомолекулярных соединений. Данный метод основан на зависимости вязкости растворов полимера от его молекулярного веса. Этот метод опирается на закон Пуазейля о вязкой жидкости, описывающий закономерности движения жидкости в капилляре (рисунок 1).

Приведенное уравнение используют для определения динамической вязкости,

$$Q = \pi R^4 p / \eta L \Rightarrow \eta = \pi R^4 p / 8QL$$

где Q – количество жидкости, протекающей через капилляр капиллярного вискозиметра в единицу времени, м³/с; R – радиус капилляра вискозиметра, м; L – длина капилляра капиллярного вискозиметра, м; η – вязкость жидкости, Па·с; p – разность давлений на концах капилляра вискозиметра, Па.

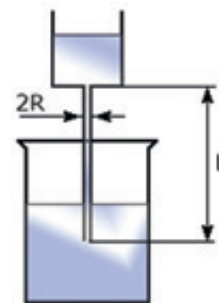


Рисунок 1. Схематическое изображение капиллярного вискозиметра

Figure 1. Schematic illustration of a capillary viscometer

Метод капиллярной вискозиметрии вполне можно отнести к высокоточному методу вискозиметрии в силу того, что относительная погрешность измерений составляет доли процента, в зависимости от подбора материалов вискозиметра и точности отсчёта времени, а также иных параметров, участвующих в методе капиллярного истечения [14].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании мы рассматриваем шесть прописей раствора нафтифина гидрохлорида, с различными комбинациями ПЭГ. В таблице 2 представлены результаты изучения вязкости представленных образцов растворов.

Как мы видим вязкость растворов с использованием полиэтиленгликоля в разы выше (прописи № 2–6). Время течения раствора в прописи № 1 без использования ПЭГ составляет 13:38, 25. Максимальное время раствора нафтифина в прописи № 5 с комбинацией ПЭГ-400:1500 в соотношении 7:3 составляет 4:25:31,72. Первая пропись, как образец, полностью соответствует составу препарата «Экзодерил» [3], при этом время течения раствора минимальное. Изменение состава прописей № 2–6 за счет введения полиэтиленгликоля максимально увеличивает время течения, что соответствует более высокой вязкости раствора.

Таблица 2. Исследуемые прописи раствора нафтифина гидрохлорида

Table 2. The studied prescriptions of the solution naftifine hydrochloride

Пропись 1	Время течения растворов
Нафтифин гидрохлорид Спирт этиловый 95% Пропиленгликоль Вода	время течения раствора 13:38,25
Пропись 2 Нафтифин гидрохлорид Спирт этиловый 95% ПЭГ-400 V ₁ ПЭГ-400 V ₂	время течения раствора 1:15:45,13
Пропись 3 Нафтифин гидрохлорид Спирт этиловый 95% ПЭГ-400 (минимальный объем)	время течения раствора 1:00:40,91
Пропись 4 Нафтифин гидрохлорид Спирт этиловый 95% ПЭГ-400 (максимальный объем)	время течения раствора 2:19:39,12
Пропись 5 Нафтифин гидрохлорид Спирт этиловый 95% ПЭГ-400:1500 7:3 8:2 9:1	время течения раствора 4:25:31,72 время течения раствора 1:44:09,12 время течения раствора 1:46:21,80
Пропись 6 Нафтифин гидрохлорид Спирт этиловый 95% ПЭГ-400:1000 7:3 8:2 9:1	время течения раствора 2:16:31,05 время течения раствора 1:59:53,08 время течения раствора 1:44:28,26

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проведенного нами исследования по созданию пролонгированных антимикозных растворов нафтифина гидрохлорида получен наиболее перспективный состав комбинации нафтифина гидрохлорида и полиэтиленгликолей. Раствор с высокой вязкостью позволит уменьшить расход препарата и соблюсти точность дозирования (таблица 2). Введение полиэтиленгликоля способствует может способствовать снижению побочных действий в виде сухости, покраснения, раздражения за счет своих смягчающих свойств и обеспечить более комфортное применение раствора.

ЛИТЕРАТУРА

- Осовская И. И., Антонова В. С. Вязкость растворов полимеров: учебное пособие. Изд-е 2-е, доп. / ВШТЭ СПбГУПТД. СПб., 2016: 62.
- Сергеев Ю. В., Шлигель Б. И., Сергеев А. Ю. Фармакотерапия микозов. М.: «Медицина для всех». С. 200.
- Сергеев А. Ю., Сергеев Ю. В. Грибковые инфекции. Руководство для врачей. – М.: БИНОМ-Пресс, 2003: 440.
- Сергеев Ю. В., Сергеев А. Ю., Мокина Е. В., Бучинский О. И. Горячая линия: Первая массовая кампания по выявлению и лечению больных с онихомикозом / *Успехи клинической иммунологии и аллергологии* / Под ред. А.В. Караулова. – М. 2002: 355–363.
- Сергеев Ю. В., Ларионова В. Н., Кудрявцева Е. В., Сергеева Е. Л. Кандид-Б и терапия дерматозов, ассоциированных с грибковой и смешанной инфекцией // *Имунопатология, аллергология, инфектология*. 2003; 1: 94–98.
- Ryder N. S., Seidl G., Troke P. F. Effect of the antimycotic drug naftifine on growth of and sterol biosynthesis in *Candida albicans* // *Antimicrob Agents Chemother*. 1984; 25(4): 483–487.
- Favre B., Ryder N. S. Characterization of squalene epoxidase activity from the dermatophyte *Trichophyton rubrum* and its inhibition by terbinafine and other antimycotic agents // *Antimicrob Agents Chemother*. 1996; 40(2): 443–447.
- Ryder N. S. Effect of allylamine antimycotic agents on fungal sterol biosynthesis measured by sterol side-chain methylation // *J Gen Microbiol*. 1985; 131; 7: 1595–1602.
- Meingassner J. G., Sleytr U., Petrayni G. Morphological changes induced by Naftifine, a new antifungal agent, in *Trichophyton mentagrophytes* // *J Invest Dermatol*. 1981; 77(6): 444–451.
- Butty P., Mallie M., Bastide J. M. Antifungal activity of allylamines on *Epidermophyton floccosum*: scanning electron microscopy study // *Mycopathologia*. 1992; 120(3): 147–153.
- Butty P., Gorenflot A., Mallie M. et al. Low voltage scanning electron microscopy study of naftifine activity on *Microsporum canis* // *Mycoses*. 1992; 35(11-12): 335–342.
- Georgopoulos A., Petrayni G., Mieth H. et al. *In vitro* activity of naftifine, a new antifungal agent // *Antimicrob Agents Chemother*. 1981; 19(3): 386–389.
- Regli P., Ferrari H., Buffard Y. et al. *In vitro* action of a new antifungal agent, naftifine, on dermatophytes // *Pathol Biol (Paris)*. 1985; 33(5); 2: 614–617.
- Macura A. B. *In vitro* susceptibility of dermatophytes to antifungal drugs: a comparison of two methods // *Int J Dermatol*. 1993; 32(7): 533–536.
- Venugopal P. V., Venugopal T. V. Disk diffusion susceptibility testing of dermatophytes with allylamines // *Int J Dermatol*. 1994; 33(10): 730–732.

16. Venugopal P. V., Venugopal T. V. Antidermatophytic activity of allylamine derivatives // *Indian J Pathol Microbiol.* 1994; 37(4): 381–388.
17. Venugopal P. V., Venugopal T. V. Antifungal activity of allylamine derivatives // *Indian J Med Res.* 1994; 99: 71–73.
18. Monk J. P., Brogden R. N. Naftifine. A review of its antimicrobial activity and therapeutic use in superficial dermatomycoses // *Drugs.* 1991; 42: 659–672.
19. Petranyi G., Georgopoulos A., Mieth H. *In vivo* antimycotic activity of naftifine // *Antimicrob Agents Chemother.* 1981; 19(3): 390–392.
20. Choi T. S., Solomon B., Nowakowski M., Lee W. L., Geen S. et al. Effect of naftifine on neutrophil adhesion // *Skin Pharmacol.* 1996; 9: 190–196.
21. Solomon B. A., Lee W. L., Geen S. C., Suntharalingam K., Fikrig S. M. et al. Modification of neutrophil functions by naftifine // *Br J Dermatol.* 1993; 128: 393–398.
22. Vago T., Baldi G., Colombo D. et al. Effects of naftifine and terbinafine, two allylamine antifungal drugs, on selected functions of human polymorphonuclear leukocytes // *Antimicrob Agents Chemother.* 1994; 38(11): 2605–2611.
23. Tronnier H. Inflammatory dermatomycoses – comparative study of naftifine and a combination of a corticosteroid and an imidazole derivative // *Mykosen.* 1987; 30; 1: 98–103.
24. Saeki S., Kuwahara N., Nakata M., Kaneko M. Upper and lower critical solution temperatures in poly (ethylene glycol) solutions // *Polymer.* 1976; 17: 685–689.
14. Macura A. B. *In vitro* susceptibility of dermatophytes to antifungal drugs: a comparison of two methods // *Int J Dermatol.* 1993; 32(7): 533–536.
15. Venugopal P. V., Venugopal T. V. Disk diffusion susceptibility testing of dermatophytes with allylamines // *Int J Dermatol.* 1994; 33(10): 730–732.
16. Venugopal P. V., Venugopal T. V. Antidermatophytic activity of allylamine derivatives // *Indian J Pathol Microbiol.* 1994; 37(4): 381–388.
17. Venugopal P. V., Venugopal T. V. Antifungal activity of allylamine derivatives // *Indian J Med Res.* 1994; 99: 71–73.
18. Monk J. P., Brogden R. N. Naftifine. A review of its antimicrobial activity and therapeutic use in superficial dermatomycoses // *Drugs.* 1991; 42: 659–672.
19. Petranyi G., Georgopoulos A., Mieth H. *In vivo* antimycotic activity of naftifine // *Antimicrob Agents Chemother.* 1981; 19(3): 390–392.
20. Choi T. S., Solomon B., Nowakowski M., Lee W. L., Geen S. et al. Effect of naftifine on neutrophil adhesion // *Skin Pharmacol.* 1996; 9: 190–196.
21. Solomon B. A., Lee W. L., Geen S. C., Suntharalingam K., Fikrig S. M. et al. Modification of neutrophil functions by naftifine // *Br J Dermatol.* 1993; 128: 393–398.
22. Vago T., Baldi G., Colombo D. et al. Effects of naftifine and terbinafine, two allylamine antifungal drugs, on selected functions of human polymorphonuclear leukocytes // *Antimicrob Agents Chemother.* 1994; 38(11): 2605–2611.
23. Tronnier H. Inflammatory dermatomycoses – comparative study of naftifine and a combination of a corticosteroid and an imidazole derivative // *Mykosen.* 1987; 30; 1: 98–103.
24. Saeki S., Kuwahara N., Nakata M., Kaneko M. Upper and lower critical solution temperatures in poly (ethylene glycol) solutions // *Polymer.* 1976; 17: 685–689.

REFERENCES

1. Osovskaya I. I., Antonova V. S. The Viscosity of polymer solutions: study benefit. Ed. 2nd sup.] / *VSHTEH SPbGUPTD.* SPb., 2016: 62 (In Russ.).
2. Sergeev Yu. V., Shpigel' B. I., Sergeev A. Yu. Pharmacotherapy of fungal infections. M.: «*Medicina dlya vseh*», P. 200. (In Russ.).
3. Sergeev A. Yu., Sergeev Yu. V. Fungal infection. Guide for doctors. – M.: *BINOM-Press*, 2003: 440 (In Russ.).
4. Sergeev Yu. V., Sergeev A. Yu., Mokina E. V., Buchinskij O. I. Hot line: the First mass campaign to detect and treat patients with onychomycosis / *Advances in clinical immunology and Allergology.* Ed. by A. V. Karaulov. – M. 2002: 355–363 (In Russ.).
5. Sergeev Yu. V., Larionova V. N., Kudryavceva E. V., Sergeeva E. L. Candid-B and therapy of dermatoses associated with fungal and mixed infection // *Immunopathology, Allergology, Infectology.* 2003; 1: 94–98. (In Russ.).
6. Ryder N. S., Seidl G., Troke P. F. Effect of the antimycotic drug naftifine on growth of and sterol biosynthesis in *Candida albicans* // *Antimicrob Agents Chemother.* 1984; 25(4): 483–487.
7. Favre B., Ryder N. S. Characterization of squalene epoxidase activity from the dermatophyte *Trichophyton rubrum* and its inhibition by terbinafine and other antimycotic agents // *Antimicrob Agents Chemother.* 1996; 40(2): 443–447.
8. Ryder N. S. Effect of allylamine antimycotic agents on fungal sterol biosynthesis measured by sterol side-chain methylation // *J Gen Microbiol.* 1985; 131; 7: 1595–1602.
9. Meingassner J. G., Sleytr U., Petranyi G. Morphological changes induced by Naftifine, a new antifungal agent, in *Trichophyton mentagrophytes* // *J Invest Dermatol.* 1981; 77(6): 444–451.
10. Butty P., Mallie M., Bastide J. M. Antifungal activity of allylamines on *Epidermophyton floccosum*: scanning electron microscopy study // *Mycopathologia.* 1992; 120(3): 147–153.
11. Butty P., Gorenflot A., Mallie M. et al. Low voltage scanning electron microscopy study of naftifine activity on *Microsporum canis* // *Mycoses.* 1992; 35(11-12): 335–342.
12. Georgopoulos A., Petranyi G., Mieth H. et al. *In vitro* activity of naftifine, a new antifungal agent // *Antimicrob Agents Chemother.* 1981; 19(3): 386–389.
13. Regli P., Ferrari H., Buffard Y. et al. *In vitro* action of a new antifungal agent, naftifine, on dermatophytes // *Pathol Biol (Paris).* 1985; 33(5): 2: 614–617.