

КРИТЕРИИ ВЫБОРА ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ ДЛЯ ЖИДКИХ ПАРЕНТЕРАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Н.И. Гудзь, Р.С. Корытнюк*, Т.Г.Калынюк, С.Б. Билоус

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

Национальная медицинская академия последиplomного образования имени П.Л. Шупика

Резюме: приводится характеристика основных групп вспомогательных веществ для жидких парентеральных лекарственных средств, которые используются с учетом физико-химических свойств действующих веществ, пути введения, функциональных характеристик лекарственных средств, возраста пациентов и сопутствующих заболеваний. Приведены принципы подбора вспомогательных веществ во время фармацевтической разработки жидких парентеральных лекарственных средств.

Ключевые слова: вспомогательные вещества, жидкие парентеральные лекарственные средства, антиоксиданты, буферные агенты, консерванты, фармацевтическая разработка.

CRITERIA OF SELECTION OF AUXILIARY SUBSTANCES FOR LIQUID PARENTERAL PREPARATIONS

N.I.Gudz', R.S. Korytnyuk*, T.G. Kalynyuk, S.B. Bilous

National Medical University by Danylo Halitsky Lviv

National Medical Academi of post-graduate education named after P.L. Shupyk

Summary: the description of main groups of auxiliary substances for liquid parenteral preparations, which are used with taking into account physical and chemical properties of active ingredients, method of administration, functional characteristics of medicinal preparation, age of patients and concomitant diseases is pointed in the article. Principles of selection of auxiliary substances during pharmaceutical development of liquid parenteral preparations are resulted.

Key words: auxiliary substances, liquid parenteral preparations, antioxidants, buffer agents, antimicrobial preservatives, pharmaceutical development .

Рекомендована д-м фармац. наук, проф. Д.І. Дмитрієвським

УДК 615.282+615.263):687.54

ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ ПРОТИГРИБКОВИХ ЛАКІВ ДЛЯ НІГТІВ

© О.О. Ващенко, Т.Г. Калинюк

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Резюме: серед різних видів лікування оніхомікозів важливе місце займає місцева терапія. Асортимент лікарських засобів для місцевого лікування оніхомікозів досить великий, проте лише декілька засобів можна назвати препаратами власне для терапії цього захворювання – це лаки для нігтів. Встановлено, що на світовому фармацевтичному ринку представлено декілька протигрибкових лаків для нігтів, зокрема: “Лоцерил”, “Куранейл”, які містять 5 % аморолфіну; “Батрафен”, “Пенлак” – містять 8 % циклопіроксу; “Тросил” –містить 28 % тіокназолу, однак на вітчизняному фармацевтичному ринку, на жаль, таких засобів не зареєстровано. Застосування протигрибкових лаків у комбінованій терапії оніхомікозів дозволяє підвищити ефективність лікування, скоротити тривалість пероральної терапії, зменшити дози пероральних засобів, а це сприяє зниженню частоти і важкості ускладнень, пов'язаних із застосуванням системних антимікотиків. Використання лікувальних

лаків для нігтів призупиняє процес переносу міцеліальних клітин на оточуючих людей, тим самим є ефективним профілактичним заходом.

Ключові слова: оніхомікоз, антимікотики, протигрибкові лаки для нігтів.

Вступ. Одним із найбільш поширених захворювань у практиці сучасної дерматології є оніхомікози – ураження нігтів грибковою інфекцією [13]. Залежно від стадії ураження нігтів для терапії оніхомікозів застосовують різні лікарські препарати і методи лікування. Проте серед розмаїття способів і видів терапії даного захворювання провідна роль належить місцевому лікуванню, адже саме зовнішнє застосування антимікотиків дає унікальну можливість безпосередньо впливати на вогнище ураження. Важливо також, що місцева терапія є найбільш безпечною, оскільки запобігає виникненню побічних і токсичних ефектів, які спостерігаються при системному застосуванні протигрибкових ліків [3]. Тому цілком логічно, що лікарські засоби, які використовують для місцевого лікування грибкових уражень, також викликають інтерес як з боку фахівців, так і з боку пацієнтів.

Згідно з даними сучасних публікацій, асортимент протигрибкових препаратів є досить великий, проте лише декілька засобів можна назвати препаратами власне для лікування оніхомікозу: їх випускають у найбільш зручній для цього формі – у вигляді лаків для нігтів [2, 4, 5, 6]. І хоча на сьогодні проведено чисельні аналітичні огляди антимікотиків, проте власне лікарським лакам для нігтів присвячено обмаль досліджень.

Мета досліджень – проаналізувати сучасний стан застосування протигрибкових лаків, призначених для лікування оніхомікозів.

Методи дослідження. Методами і матеріалами є джерела медичної та фармацевтичної інформації; використано методи моніторингу даних літератури, групування та систематизації отриманих даних.

Результати й обговорення. На даний час на світовому фармацевтичному ринку зареєстровано декілька протигрибкових засобів у вигляді лаків для нігтів, зокрема “Лоцерил”, “Куранейл”, які містять 5 % аморолфіну; “Батрафен”, “Пенлак” (містять 8% циклопіроксу); “Тросил” (містить 28 % тіоконазолу) [8, 13, 16]. На вітчизняному фармацевтичному ринку, на жаль, таких засобів не зареєстровано.

Лаки “Лоцерил” і “Куранейл” містять протигрибкову речовину – аморолфін, яка належить до морфолінів – протигрибкових засобів з широким спектром дії. Аморолфін активний щодо грибів роду *Candida*, *Pityrosporum*, *Cryptococcus*, *Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton*, *Alternaria*, *Hendersonula*, *Scopulariopsis*,

Cladosporium, *Fonseceae*, *Wangiella*, *coccidioides*, *Histoplasma*, *Sporothrix* [7, 12, 16].

Фунгістатична і фунгіцидна дія аморолфіну обумовлена пошкодженням цитоплазматичної мембрани гриба двома шляхами – він інгібує два різні ферменти, які беруть участь у біосинтезі ергостеролу Δ^{14} – редуктазу і $\Delta^7\Delta^8$ -ізомерази. Аморолфін практично повністю проникає в нігтьову пластинку і нігтьове ложе протягом перших 24 годин. Ефективна концентрація аморолфіну зберігається в ураженій нігтьовій пластинці протягом 7-10 днів вже після першої аплікації. Тому виправдано застосування лаку один – два рази на тиждень, причому лікування продовжують до регенерації нігтя і повного виліковування ураженої ділянки. При оніхомікозі пальців рук терапія зазвичай триває близько 6 місяців, при оніхомікозі пальців ніг – 9-12 місяців [7].

Лаки для нігтів “Батрафен” і “Пенлак” містять 8 % циклопіроксу, який виявляє фунгістатичну і фунгіцидну дію за рахунок порушення транспорту компонентів, необхідних для синтезу клітинної стінки гриба. Дана діюча речовина діє на дерматофіти, гриби родів *Candida*, *Malassezia* і плісняві гриби. Циклопірокс проникає із лаку в нігтьову пластину і після випаровування розчинника його концентрація збільшується з 8 % до 34,8 %, забезпечуючи градієнт концентрації, що сприяє вивільненню лікарської речовини через нігтьову пластинку [5, 9, 10]. Клінічні дослідження показали, що комбіноване лікування оніхомікозу з застосуванням лаку для нігтів з циклопіроксом (один раз на день протягом 48 тижнів) дозволяє зменшити дозу системного антимікотика, зокрема таблеток тербінафіну [11].

Лак “Тросил” містить тіоконазол, який має найбільшу фунгіцидну активність щодо *Candida albicans* та інших представників роду *Candida* і *Torulopsis glabrata*. Крім того, спектр дії тіоконазолу включає більшість дерматофітів, у тому числі *Trichophyton rubrum*. Фунгіцидний ефект даної речовини зумовлений порушенням процесів демілювання у ліпідних мембранах грибкових клітин. Метильовані стероїдні метаболіти гальмують біосинтез ергостеролу, фосфоліпідів, тригліцеридів, руйнують цитоплазматичні мембрани, збільшують проникність клітинної стінки [7, 8, 16].

У літературі є дані про розробку та дослідження протигрибкових лаків з грізеофульвіном і тербінафіном, показано переваги даних засобів при лікуванні оніхомікозів, проте такі лаки промисловістю ще не випускаються [14].

Результати інформаційного аналізу показали, що протигрибкові лаки для нігтів розроблені спеціально для лікування оніхомікозів, а не мікозів, тому їх рецептура підібрана вже з урахуванням того, що щільна кератинова поверхня нігтьової пластинки представляє собою відносно непроникний бар'єр для доставки ліків [6]. Протигрибкові засоби у вигляді лаків для нігтів дозволяють краще проводити антимікотик через нігтьову пластинку всередину, до ложа нігтя. Тому їх можна наносити одразу на нігтьову пластинку, не видаляючи її. Інші препарати не можуть проникати через ніготь і вимагають його попереднього видалення або принаймні значного потоншення. Крім того, плівка лаку, застигаючи на поверхні нігтя, перешкоджає випаровуванню препарату з нігтя і створює бар'єр для інфекції [1, 6].

Особливо важливим є той факт, що після випаровування розчинника концентрація діючої речовини в утвореній плівці зростає в декілька разів, що призводить до підвищення градієнта концентрації і тим самим зростанню ефективності терапії. Із лаку лікарська речовина проникає в нігтьову пластинку, дифундує з неї в нігтьове ложе, досягаючи збудників вже через 48 год після першої аплікації [1, 10].

Використання лікувальних лаків для нігтів призупиняє процес переносу міцеліальних клітин на оточуючих людей, тим самим є ефективним профілактичним заходом [1].

Особливості сучасних протигрибкових лаків для нігтів дали підставу закордонним авторам називати ці лаки "системами доставки препаратів через ніготь" ("transungual drug delivery systems"). Внаслідок герметизації і тиску, що чи-

ниться на шкіру, лаки забезпечують глибоку дію та розсмоктування інфільтратів, покращують проникнення в шкіру лікарських речовин, забезпечують пролонговане вивільнення лікарських речовин. Крім того, діючі речовини-антимікотики, що входять до складу лаків, здатні тривалий час затримуватися в нігті після нанесення [15].

Місцева протигрибкова монотерапія лаком для нігтів показана при поверхневих та неважких дистально-латеральних формах оніхомікозів. Монотерапія лаком є альтернативним методом лікування оніхомікозу в осіб похилого віку; хворих, які мають важкі супутні захворювання, при яких протипоказане застосування системних препаратів; пацієнтів, що мають порушення всмоктування; хворих з судинною патологією [1].

Висновки. Таким чином, на даний час розробляються і впроваджуються у виробництво сучасні засоби, призначені для місцевого лікування оніхомікозів – лаки для нігтів. Застосування протигрибкових лаків у комбінованій терапії оніхомікозів може бути синергічним з точки зору ефективності, що дозволить скоротити тривалість пероральної терапії, зменшити дози пероральних засобів, а це приведе до зниження частоти і важкості ускладнень, пов'язаних із застосуванням системних антимікотиків. Комбіноване лікування оніхомікозів із застосуванням системних антимікотиків та місцевих засобів у формі лаків для нігтів дає змогу підвищувати ефективність терапії, покращуючи як безпосередні, так і віддалені результати лікування оніхомікозів. Тому перспективним і актуальним залишається питання створення та впровадження в медичну практику протигрибкових лаків для нігтів.

Література

1. Бутов Ю.С. / [Електронний ресурс] / Ю.С. Бутов // Consilium Medicum – 2002. – Т.4, № 5. – Режим доступу до журн.: <http://www.consilium-medicum.com/magazines/cm/medicum/article/13930>.
2. Демченко В.А. Аналитический обзор фармацевтического рынка противогрибковых лекарственных средств на примере производных азолов / В.А. Демченко // Запорожский медицинский журнал. – 2006. – Т. 35, № 2. – С. 158-168.
3. Местная и комбинированная терапия онихомикозов: Пособие для врачей / [А.Ю. Сергеев, Ю.В. Сергеев, В.И. Лысенко и др.]. – М.: Национальная академия микологии. – 2003. – 32 с.
4. Мнушко З.М. Дослідження рівня попиту на протигрибкові лікарські засоби / З.М. Мушко, І.В. Тіманюк // Вісник фармації. – 2005. – Т. 41, № 1. – С. 57-60.
5. Островерхов О.П. / [Електронний ресурс] / О.П. Островерхов // О применении препарата Батра-

- фен при заболеваниях ногтей. – Режим доступу: <http://www.medafarm.ru/php/content.php?id=2011>
6. Сергеев А.Ю. Грибковые инфекции. Руководство для врачей / А.Ю. Сергеев, Ю.В. Сергеев. – [2-е изд.]. – М.: "Бином-Пресс", 2008. – 480 с.
7. Справочник лекарств РЛС / [Електронний ресурс] /. – Режим доступу: http://www.rlsnet.ru/page_root.html.
8. Berker D. Fungal nail disease / D. Berker // The New England journal of medicine. – 2009. – V. 360, № 20. – P. 2108-2116.
9. Brenner M. Ciclopirox 8 % nail lacquer topical solution for the treatment of onychomycosis in patients with diabetes / M. Brenner, L. Harkless, R. Mendicino, C. Jeffrey // Journal of the American Podiatric Medical Association. – 2007. – V.97, №3. – P. 195-202.
10. Gupta A.K. / [Electronic resource] / A.K. Gupta // Ciclopirox nail lacquer 8% for the treatment of onychomycosis: a Canadian perspective. – Access mode:

<http://www.skintherapyletter.com/2005/10.7/1.html>.

11. Gupta A.K. Onychomycosis combination therapy study group. Ciclopirox topical solution, 8 % combined with oral terbinafine to treat onychomycosis: a randomized, evaluator-blinded study / A.K. Gupta // Journal of drugs in dermatology – 2005. – V. 4, № 4. – P. 481-485.

12. New insights into the effect of amorolfine nail lacquer / C. Flagothier, C. Pйrard-Franchimont, G. E. Pйrard // Mycoses. – 2005. – V. 48, № 2. – P. 91-94.

13. Roberts D.T. Guidelines for treatment of onychomycosis / D.T. Roberts, W.D.Taylor, J.Boyle // British journal of

dermatology. – 2003. – V. 148. – P. 402-410.

14. Sabreen Jan. Preungual drug delivery systems of Terbinafine Hydrochloride Nail Lacquer / Jan Sabreen, Bora Divyakumar, Bhise Kiran // Asian journal of Pharmaceuticals. – 2008. – V. 2, № 1. – P. 53-56.

15. Technologia nowoczesnych postaci lekow / pod red. R.N.Mullera et G.E. Hildebrand. – Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 1998. – 356 s.

16. The electronic Medicines Compendium [Electronic resource]. – Access mode: <http://emc.medicines.org.uk/default.aspx>

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРОТИВОГРИБКОВЫХ ЛАКОВ ДЛЯ НОГТЕЙ

О.О. Ващенко, Т.Г. Калынюк

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

Резюме: среди разных видов лечения онихомикозов важное место занимает местная терапия. Ассортимент лекарственных средств для местного лечения онихомикозов достаточно большой, но только несколько препаратов можно назвать препаратами именно для терапии этого заболевания – это лаки для ногтей. Установлено, что на мировом фармацевтическом рынке представлено несколько противогрибковых лаков для ногтей, среди них: “Лоцерил”, “Куранейл”, которые содержат 5 % аморолфина; “Батрафен”, “Пенлак” – содержат 8 % циклопирокса; “Тросил” – содержит 28 % тиокконазола. Тем не менее, на отечественном фармацевтическом рынке, к сожалению, таких препаратов не зарегистрировано. Использование противогрибковых лаков в комбинированной терапии онихомикозов позволяет повысить эффективность лечения, сократить продолжительность пероральной терапии, уменьшить дозы пероральных препаратов, а это способствует снижению частоты и тяжести осложнений, связанных с применением системных антимикотиков. Использование лечебных лаков для ногтей приостанавливает процесс переноса мицелиальных клеток на окружающих людей, тем самым выступая эффективной профилактической мерой.

Ключевые слова: онихомикоз, местная терапия микозов, лаки для ногтей.

PERSPECTIVES OF THE USAGE OF ANTIFUNGAL LACQUERS FOR NAILS

O.O. Vashchenko, T.G. Kalynyuk

Lviv National Medical University named after Danylo Halytsky

Summary: among various types of treatment of onychomycosis local therapy has an important place. Assortment of preparations for the local treatment of onychomycosis is large enough, but only a few preparations can be designated as the preparations especially for the therapy of this disease. There are lacquers for nails. It was ascertained that some antifungal lacquers are present at the world pharmaceutical market, among them: “Loceryl”, “Curanail”, which contain 5 % amorolfine; “Batraphen”, “Penlac”, which contain 8 % cyclopirox, “Trosyl” – contains 28 % tioconazole. However, such preparations unfortunately are not registered at Ukrainian pharmaceutical market. Usage of the antifungal lacquers in combined medication of onychomycosis allows to increase the efficacy of the treatment, shorten the duration of oral therapy, decrease the doses of peroral preparations. It conduces to the decrease of frequency and heaviness of aftertroubles associated with usage of systemic antimycotics. Application of the therapeutic lacquers interrupts the process of transmission of mycelicum cells on surrounding people, thereby it is the effective preventive measure.

Key words: onychomycosis, local therapy of onychomycosis, lacquers for nails.