

## **РОЗРОБКА ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ КОМПОЗИЦІЇ ФУНГІЦИДНОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ДЛЯ МІСЦЕВОГО ЗАСТОСУВАННЯ**

**Недорез К.О., Шитік О.М., Качан Р.В.**

Київський національний університет технологій та дизайну, кафедра промислової фармації, м. Київ, Україна, e-mail: kachanr@gmail.com

---

У статті розглядаються особливості фармацевтичних лікарських засобів місцевого застосування у вигляді крему та спрею для лікування грибкових захворювань. Сучасне лікування дерматомікозів зосереджено на зовнішній терапії (мазі, креми, гелі, розчини для зовнішнього застосування тощо). Місцева (локальна) терапія має певні переваги перед системною та набуває популярності серед хворих на мікози. Головною перевагою є відсутність токсичних ефектів: вона мінімізує негативний вплив на організм людини, не спричиняє розвиток токсичних реакцій та швидко знищує збудника в області ураження. Недолік – досягнення ефективності лише у місці обробки препаратом. Фармацевтичний ринок фунгіцидних лікарських засобів (ЛЗ) України займають переважно препарати імпорту. Багатокомпонентні препарати, які б ліквідували всі аспекти патологічного процесу, представлено у недостатній кількості. Тому, створення обґрунтованого складу та технології багатокомпонентного ЛЗ для лікування дерматомікозів місцевої дії є актуальним для фармації і медицини. Виходячи із актуальності, перспективним є поєднання в одній лікарській формі (ЛФ) протигрибкового та протизапального засобу.

---

**Ключові слова:** мікози, фунгіцидний препарат, крем, спрей, активнодіюча речовина.

## **DEVELOPMENT OF PHARMACEUTICAL COMPOSITION OF ANTIFUNGAL MEDICINAL PRODUCTS FOR LOCAL APPLICATION**

**Nedorez K.O., Shytik O.M., Kachan R.V.**

Kyiv National University of Technologies and Design, Department of Industrial Pharmacy, Kyiv, Ukraine, e-mail: kachanr@gmail.com

---

The article deals with the features of pharmaceutical medicinal products of local application in the form of cream and spray for the treatment of fungal diseases. Modern treatment of dermatomycosis focuses on external therapy (ointments, creams, gels, solutions for external use, etc.). Local therapy has certain advantages over the system and gaining popularity among patients with mycosis. The main advantage is the absence of toxic effects: it minimizes the negative effects on the human body and quickly destroys the pathogen in the area of the lesion.

**That is the achievement of efficiency is only at the place of treatment where it is applied. The pharmaceutical market of fungicidal medicines of Ukraine occupy predominantly imported preparations. Multicomponent drugs that would eliminate all aspects of the pathological process, are presented in insufficient quantities. Therefore, the creation of a substantiated composition and technology of multicomponent drugs for the treatment of local dermatomycosis is relevant for pharmacy and medicine. Therefore, it would be advantageous to combine in one dosage form antifungal and anti-inflammatory agent.**

---

**Keywords:** mycosis, antifungal, cream, spray, active substance.

На сьогоднішній день грибкові захворювання шкіри та нігтів набувають значного поширення та залишаються серйозною проблемою для дерматологів, оскільки зустрічаються приблизно у 20% усього населення планети. Це викликано культурою харчування та способом життя. Люди надмірно споживають солодку їжу, що створює оптимальні умови для розвитку грибів в організмі, крім того, є часті випадки невірної та тривалого використання антибіотиків, яке веде до активації грибів. Також використовують багато детергентів та мила, що видаляють ліпідний шар шкіри разом з автохтонними бактеріями, природними антагоністами грибів. Останнім часом є тенденція носити одяг та взуття з синтетичних матеріалів, які погано пропускають повітря, тому на шкірі утворюється зайва волога, що є сприятливим середовищем для розвитку грибкової інфекції. Сприяє розповсюдженню захворюваності на мікози також неконтрольований прийом кортикостероїдів. Визначальним фактором поширення дерматомикозів є погіршення екологічної ситуації в Україні, зниження імунітету, збільшення кількості агресивних штамів мікроорганізмів, зниження санітарної грамотності населення, самолікування або взагалі відмова від лікування, що призводить до переходу захворювання у хронічну форму.

Мікози – це інфекційні грибкові захворювання шкіри, які викликаються кількома різними видами грибів і класифікуються залежно від локалізації висипань на шкірі. Збудниками мікозів є дерматофіти (Dermatophytes) – основна група патогенних для людини грибів. Вони представлені 39 видами, об'єднаними в родини Trichophyton, Microsporum і Epidermophyton. Це нитчасті гриби, що володіють специфічним набором ферментів, які здатні розкласти та

метаболізувати кератин. Саме кератин став основним місцем їх існування, розмноження та живлення. Існує два основні шляхи поширення грибкових захворювань: прямий і непрямий. Пряме інфікування відбувається при безпосередньому контакті здорової людини з хворою. Непряме зараження спостерігається значно частіше, воно здійснюється через різні предмети, забруднені контамінованим матеріалом (лусочками шкіри, нігтів, волоссям), що містить патогенні гриби. Джерелами інфікування при грибкових захворюваннях можуть бути хвора людина або тварина, а також в деяких випадках ґрунт. Іноді причиною розповсюдження інфекції є здорова людина – безсимптомний носій патогенних грибів на шкірі. Особливості зараження багато в чому залежать від локалізації мікозу на тілі хворої людини. При мікозах стоп контамінація найчастіше відбувається в лазнях, душових, басейнах, спортивних залах, а також через використання чужого взуття, шкарпеток, онуч, панчох [3]. Подібний шлях інфікування особливо часто спостерігається у спортсменів, у зв'язку з чим мікоз стоп у них нерідко називають стопою атлета (athlete's foot). При мікозі кистей, обумовленому *Trichophyton*, поширення інфекції може відбуватися через рушники загального користування. При мікозах волосистої частини голови, обумовлених грибами роду *Trichophyton* і *Microsporum*, найбільш небезпечними для зараження є предмети одягу хворого, зокрема головні убори, хутрянні коміри, верхній одяг, а також гребінці, щітки, дитячі іграшки. Зараження може відбуватися в перукарнях – при стрижці, голінні, манікюрі.

Для лікування мікозів використовуються три види терапії: місцева, системна та змішана. Найбільшої популярності набуває місцева, завдяки своїм перевагам. Мета лікування при дерматомікозах – усунення грибка з уражених шкірних покривів. При ураженні тільки шкіри, без поширення процесу на нігті і волосся, можна досягнути одужання за допомогою зовнішніх (місцевих) лікарських засобів. Саме місцева терапія дає змогу створювати на поверхні нігтя або шкіри високі концентрації протигрибкового засобу. Такі концентрації фунгіциду для більшості збудників оніхомікозів неможливо створити в разі системного призначення ліків, оскільки системні антимікотики токсично діють

на організм хворого. При місцевому застосуванні препарат не всмоктується в системний кровообіг, тому таке лікування безпечне та дає змогу мінімізувати негативний вплив на організм людини. Таким чином, головна перевага місцевої терапії – відсутність побічних і токсичних ефектів навіть при тривалому лікуванні, які спостерігаються при системному лікуванні. Друга перевага – ширший спектр застосування практично будь-якого місцевого антимікотика, бо його концентрація перевищує концентрацію системних засобів на 3-4 порядки. Місцеві препарати можна використовувати для протирецидивної профілактики після лікування системним засобом, окрім того, місцева терапія дає змогу розширити етіологічні показання до застосування системного препарату.

Процес місцевого лікування грибкових уражень шкіри складається з декількох етапів: якнайшвидше видалення грибка з області ураження на шкірі, усунення та мінімізація факторів, що призводять до активності грибків – заходи для нормалізації імунної системи хворого. Тобто, лікування буде залежати насамперед від ефективності лікарського засобу, який буде використаний для місцевого застосування.

Для лікування мікозів, а особливо оніхомікозів, необхідні препарати широкого спектра дії. Вони повинні мати кератолітичну і фунгіцидну, зокрема фунгістатичну дію, забезпечувати високу ефективність, тривалу ремісію, бути безпечними (з мінімальними побічними ефектами), і що важливо – доступними для населення.

При лікуванні грибкових уражень істотне значення має форма випуску лікарського засобу. Аналіз сучасного фармацевтичного ринку дає змогу зробити висновок, що найефективнішими та найпоширенішими серед хворих є форми крему та спрею. Переваги спреїв: потужний підсушуючий ефект, швидке позбавлення від лущення та свербіжу; відсутність контакту із зараженою поверхнею, що мінімізує ризик поширення інфекції; швидке досягнення терапевтичного ефекту; використання для обробки одягу та взуття хворого з метою профілактики; зручне нанесення засобу без слідів на одязі. Переваги

кремів: доступна ціна; безпека в застосуванні, препарати добре переносяться організмом пацієнта, тому їх можна використовувати тривалий час; висихання вже за кілька хвилин після нанесення, без масного блиску на шкірі та забруднення одягу [4].

**Мета дослідження:** вивчення та створення сучасного фунгіцидного препарату, що буде ефективним для місцевої терапії мікозів та розробки ефективної фармацевтичної композиції. Виконання поставленої мети реалізується наступним чином:

- аналіз даних наукової літератури про сучасний стан проблеми лікування дерматомікозів;
- обґрунтування вибору створення місцевих лікарських засобів (МЛЗ) комплексної дії із протигрибковою, протизапальною і кератолітичною активністю;
- відповідність мікробіологічних досліджень поставленому завданню; розробка складу та технології виготовлення.

#### **Матеріали і методи дослідження.**

Для створення нового, ефективного засобу застосовані: бібліосемантичний метод (для узагальнення результатів аналізу власних та літературних експериментальних даних); мікробіологічний метод дифузії в агар (обґрунтування складу та технології виготовлення МЛЗ із Тетранілом У, цинк піритіоном та сечовиною). В якості тест-культури використано показові мікроорганізми: *Trichophyton mentagrophytes*, що належать до дерматофітів; *Candida albicans* – дріжджеподібний гриб; *Aspergillus niger* – плісневий гриб, в якості поживного середовища – Сабуро [1, 2].

Існує декілька стандартизованих методів визначення чутливості мікроорганізмів до протигрибкових препаратів. Методи визначення чутливості можна поділити на дві основні групи: дифузні методи та методи серійних розведень у поживному середовищі [2].

Дослідження протигрибкової активності виконували методом дифузії в агар. Вибір зумовлений високою точністю, легкою постановкою, відсутністю потреби застосування високовартісного обладнання та коротким часом виконання дослідження. Визначення фунгіцидної активності засновано на здатності пригнічувати ріст грибів та проводилось методом дифузії в агар, шляхом порівняння зон пригнічення росту тест-штамів мікроорганізмів, які утворюються при випробуванні розчинів досліджуваного препарату та стандартного зразку. Метод заснований на логарифмічній залежності розмірів зон пригнічення росту тест-штамів від концентрації фунгіцидної речовини, яка повинна бути лінійною [2].

У роботі в якості поживного середовища використали Сабуро, оскільки воно є міжнародно визнаним поживним середовищем для визначення чутливості грибів, яке готується з сухого середовища промислового виробництва відповідно до інструкції виробника. Для росту тест-штамів мікроорганізмів було створено максимально сприятливі умови. Поживне середовище автоклаували, розливали в чашки Петрі та додавали робочі розчини культур. Оскільки товщина Сабуро у чашках повинна бути 4 мм, на чашку діаметром 90 мм було використано 20 мл поживного середовища. Чашки Петрі залишили до повного застигання. Після цього додали ще 5 мл Сабуро, що містить спори тест-штамів, легким погойдуванням розподілили його рівномірно по всій поверхні першого шару. Через 1 годину на поверхню застигло Сабуро розставили стерильні циліндри діаметром 5 мм та шириною 10 мм, а потім внесли в них точні концентрації Тетранілу У та бензалконію хлориду – від 0,25% до 4,0%. Попередні результати враховували через 24 години після початку експерименту, заключні – через 168 годин. При цьому враховували, що речовина має фунгіцидні властивості за умови, якщо зона інгібування становить не менше 1,2 см.

Для вирощування та інкубації тест-штамів мікроорганізмів застосували термостат марки ТС-80м-2. Температурний режим культивування для *Candida albicans* – 37°C; для *Trichophyton mentagrophytes* та *Aspergillus niger* – 32°C.

Концентрацію суспензій *Candida albicans* визначали за допомогою нефелометра Densi-La-Meter-2, а суспензій *Trichophyton mentagrophytes* та *Aspergillus niger* – за допомогою камери Горяєва.

### Результати дослідження.

Проаналізувавши інформацію цілого ряду літературних джерел стосовно ефективності речовин з фунгіцидною активністю, нами для подальшої роботи зі створення нових протигрибкових препаратів були використані дві речовини: Тетраніл У та бензалконій хлорид. Ці речовини ми досліджували щодо фунгіцидної активності до вказаних вище тест-мікроорганізмів.

Результати експерименту з даними речовинами наведені в таблиці 1.

Таблиця 1. Визначення фунгіцидної активності досліджуваних речовин.

Досліджувана речовина	Концентрація, %	Зона інгібування, см		
		<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	<i>Candida albicans</i>	<i>Aspergillus niger</i>
Тетраніл У	4,0	1,8	2,3	1,7
	2,0	1,6	1,9	1,5
	1,0	1,4	1,6	1,3
	0,5	1,2	1,4	1,1
	0,25	0,0	1,2	0,0
Бензалконій хлорид	4,0	1,7	2,3	1,6
	2,0	1,5	1,9	1,4
	1,0	1,3	1,6	1,2
	0,5	1,1	1,4	1,0
	0,25	0,0	1,2	0,0

Як видно з даних, наведених у таблиці 1, найбільш виражену фунгіцидну активність відносно всіх мікроорганізмів має Тетраніл У, здатний інгібувати при

концентрації 0,5–1,000%, а *Candida albicans* ще в більш широкому діапазоні – від 0,025 до 1,000%. Саме тому, пропонується використати Тетраніл У, як активної складової нових протигрибкових препаратів у формі крему та спрею.

Для удосконалення крему до його складу був доданий цинк піритіон, з метою підсилення протимікробної, протигрибкової активності та надання протизапального ефекту. Цинк піритіон зв'язує іони металів всередині клітин, тим самим порушує функції ферментів та клітинних структур патогенних грибів. Протизапальні властивості пояснюються здатністю сполуки нормалізувати кератинізацію епітелію та вироблення шкірного себуму. Речовина ефективно загоює шкіру та відновлює її бар'єрні функції, зменшує виділення гістаміну, зменшуючи запалення та свербіж.

Для посилення протизапального ефекту до складу спрею пропонується додати 10% сечовину. Вона пом'якшує зроговілий шар епідермісу, зменшує його сухість та підвищує еластичність, знімає зуд та подразнення, покращує бар'єрну функцію шкіри. На молекулярному рівні сечовина змінює структуру ланцюгів амінокислот і поліпептидів в шкірі, що є важливим для зволоження тканин шкіри. Сечовина є кератолітиком – прискорює злущування відмерлих клітин з верхнього шару шкіри [5].

Наведено і обґрунтовано склад лікарських засобів, основа яких Тетралін У, цинк піритіон та сечовина. Виходячи із актуальності, комплексне поєднання активних речовин в одній лікарській формі є перспективним у створенні протигрибкового засобу.

## **Висновки.**

Теоретично узагальнено й експериментально обґрунтовано методологічні підходи щодо розробки складу та технології місцевих лікарських засобів комплексної дії для лікування грибкових уражень шкіри на основі Тетранілу У, цинк піритіону та сечовини. Таким чином, в якості оптимального складу для готової лікарської форми – спрею протигрибкової дії був обраний наступний

склад. Активним фармацевтичним інгредієнтом є Тетраніл У; сечовина 10% – потужний кератолітик з протизапальними властивостями, для посилення протизапального та надання достатнього зволоження шкірі, додано декспантенол; допоміжними компонентами є пропіленгліколь і вода. Для препарату у вигляді крему, як активну речовину обрано Тетраніл У та цинк піритіон. Для стабілізації емульсій до основи введено 1%-й розчин натрію карбоксиметилцелюлози (Na-КМЦ).

#### Список літератури.

1. Литус А. Профилактика микозов стоп / А. Литус, Р. Качан, К. Кобзей // Нувель Естетик. – 2011. – № 3(67). – С. 76–77.
2. Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів. Методичні вказівки МУК 4.2.1890-04 // Клінічна мікробіологія і антимікробна хіміотерапія. - 2004. - Том 6, № 4. - С. 306-359.
3. Родионов А.Н. Кожные и венерические заболевания. Полное руководство для врачей. – СПб.: Наука и техника, 2012. – С.380-388.
4. Крибьер Б.Ж. (Cribier B.J.), Поль К. (Paul C.) Долговременная эффективность противогрибковых препаратов при лечении онихомикоза стоп: критический обзор // Дерматологія та венерологія.— 2002.— № 3 (17).— С. 11—18.
5. Власенко І. О. Вивчення асортименту лікарських засобів для місцевого лікування грибкових уражень, що ускладнені кератозом / І. О. Власенко, А. Дуллах, Л. Л. Давтян // Фармац. журн. – 2013. – № 6. – С. 15–20.

Стаття надійшла до редакції в листопаді 2018 року.