МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ТЕХНОЛОГІЙ ТА ДИЗАЙНУ
Факультет хімічних та біофармацевтичних технологій
(повне найменування інституту/факультету)
Кафедра промислової фармації
(повна назва кафедри)

РЕФЕРАТ

до дипломної магістерської роботи (проєкту)

на тему

«Розроблення фармацевтичної композиції для лікування оніхомікозів»

Виконав: студент(ка) групи МгХФ-19
спеціальності 226 «Фармація»
(шифр і назва спеціальності)
Бойчук Т. С.
(прізвище та ініціали)
Керівник Качан Р. В.
(прізвище та ініціали)
Рецензент Кузьміна Г. І.
(прізвище та ініціали)

Київ – 2020

Актуальність теми. Наразі однією з актуальних та поширених проблем у сучасній медичній практиці є лікування грибкових інфекцій різної етіології, зокрема саме грибкових інфекцій нігтьової пластини та шкіри. Це в свою чергу є одна із самих розповсюджених патологій серед населення. За даними літературних джерел на частку грибкових уражень в загальному припадає майже 42% всіх дерматозів, серед яких найпоширенішим є оніхомікоз [27,28].

Актуальність проблеми лікування грибкових інфекцій (дерматомікозів) полягає у тому, що, за даними ВООЗ, кожен п'ятий житель Землі інфікований грибами. В цьому випадку потрібно відзначити й те, що чисельність людей хворих на мікози щорічно зростає. За відомими даними переважної більшості сучасних досліджень, кількість пацієнтів хворих на мікози в Україні складає від 20 до 70 % [4,29,30]. Крім того, наявна у нас інформація за даними Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я свідчить, що кожний п'ятий житель Земної кулі є інфікований грибами, а кожен десятий має виражені клінічні прояви.

Проблемою дерматомікозів також є [5,30,31,32]: ускладнення перебігу супутніх хронічних шкірних захворювань, індукція ними алергічних захворювань, пов'язаних з мікогенною сенсибілізацією та негативний вплив на імунний статус.

Сьогодні частота ураження мікотичними патологічними захворюваннями шкіри стоп вітчизняного українського населення та населення європейських країн становить від 20 до 70 %. Цьому в першу чергу сприяють соціальні, медичні та фармакологічні чинники. Серед них слід відзначити:

- погіршення санітарно-просвітницької роботи;
- розширення мережі послуг для населення, зокрема басейнів, саун, косметологічних кабінетів, що за умови недотримання відповідних санітарних норм можуть бути потенційним джерелом інфекції;
- певні проблеми у лікуванні хворих з грибковими захворюваннями із соціально неблагополучних прошарків населення.

− Медичними чинниками є загальне погіршення показників імунітету населення, використання інвазивних методів діагностики, зростання кількості випадків захворювань, що часто супроводжуються грибковими інфекціями (цукровий діабет, онкологічні захворювання, ВІЛ-інфекція тощо). Зараз є досить поширеною інформація, що мікози можуть виникати навіть, як наслідок, при частих або інтенсивних нервових збудження.

− Зростанню поширеності мікозів також можуть сприяти: широке і, часто, безконтрольне застосування антиметаболітів, цитостатиків, імуносупресивних засобів; кортикостероїдних гормональних препаратів та тривалий пероральний прийом антибіотиків широкого спектру дії тощо [5,32].

Слід відзначити, що препарати для лікування мікозів на вітчизняному фармацевтичному ринку України здебільшого представлені лікарськими засобами закордонного виробництва, що складає близько 65-70 % від загальної кількості даного сегменту ринку.

Саме тому, своєчасним і перспективним буде створення нових, високоефективних та доступних лікарських засобів на основі сполук природного та синтетичного походження для лікування та профілактики дерматозів та мікозів різної етіології.

Зважаючи на все вище викладене, наша робота присвячена актуальній проблемі фармації – розробці складу і технології комбінованих лікарських засобів протигрибкової, антимікробної та кератолітичної дії у формі лаку.

Метою дослідження є можливість приготування комбінованого лікарського засобу широкого спектру дії у формі лаку для лікування оніхомікозів.

Завдання дослідження. Для досягнення поставленої мети наше дослідження спрямоване на вирішення наступних завдань:

Провести аналіз наукової та науково - практичної літератури та узагальнити дані щодо приготування саме комбінованого лікарського засобу у формі лаку:

- Здійснити огляд літератури та визначити проблематику та методи лікування оніхомікозу;
- Визначити цільність використання саме комбінованих препаратів для лікування мікозів;
- Провести маркетингові дослідження ринку для встановлення найбільш доречної, ефективної та вигідної нам форми лікарського засобу;
- Розробити технологію виробництва лаку на основі аморолфіну та гентаміцину;
- Провести оцінку якості даного продукту.

Об'єкти дослідження. Аморолфін, гентаміцин сульфат, допоміжні речовини, фармацевтичний ринок України.

Предмет дослідження. Розробка рецептури та раціонального виробництва препарату, що містить аморолфін та гентаміцин сульфат, у формі лаку, визначення.

Методи дослідження. В роботі використані наступні методи: аналітичний, емпіричний, бібліометричний, фармако-технологічні. Для кількісного та якісного аналізу були використані фізико- хімічні методи визначення діючих та допоміжних речовин.

Оніхомікози - це грибкові інфекції нігтів, які на сьогоднішній день привертають дедалі більшу увагу не тільки дерматологів, а й все більшу кількість лікарів інших спеціальностей в галузі створення засобів їх терапії - хіміків і фармацевтів.

Грибкові ураження нігтів (оніхомікози) відносяться до найбільш поширених дерматологічних захворювань. Вони зустрічаються у 10-15% населення, а серед осіб старше 60 років - майже у 30%. Оніхомікоз представляє собою довгостроково існуюче вогнище грибкової інфекції, що сприяє її поширенню і сенсибілізації організму, тому основна мета лікування грибкових інфекцій - повна ліквідація збудника.

Зараження оніхомікозом може відбутися через предмети побуту: килимки у ванній, мочалки, манікюрні приладдя, взуття, а також при відвідуванні басейну, лазні, сауни, душа, спортзалу. Інфекції піддаються пацієнти будь-якого віку, в тому числі і діти, причому в останні десять років захворюваність серед дітей та підлітків зростає. Інфікуванню нігтів сприяють їх травми, переломи кісток стоп, кистей, порушення кровопостачання кінцівок (серцева недостатність, облітеруючий ендартеріїт, хвороба Рейно, варикозне розширення вен та інші). Захворюванню і важкому поширенню процесу більш схильні ті особи, що страждають важкими соматичними та ендокринними захворюваннями, а також імунними порушеннями, аномаліями рогоутворення; отримують кортикостероїдні гормони, імуносупресивну і масивну антибіотикотерапію. Частота мікозів стоп з поразкою нігтів майже в 3 рази вище, ніж у загальній популяції, у хворих на цукровий діабет. Для оніхомікозу характерні не тільки зміна нігтів, але і алергічна перебудова організму.

Клінічні прояви оніхомікозу різноманітні, це залежить від виду збудників. Частіше уражуються нігті на стопах (до 80%), рідше кистях, спостерігається і одночасне ураження стоп і кистей. У залежності від характеру змін пластини нігтя, розрізняють такі форми ураження: нормотрофічна, гіпертрофічна, атрофічна і за типом оніхолізис. Враження нігтів при оніхомікозі у дітей має деякі особливості: поверхня нігтів шорстка, конфігурація не завжди змінена, пластина вражена частіше у дистального краю, рідше зустрічається підногтевий гіперкератоз.

Діагноз оніхомікозу встановлюється на підставі клінічних проявів, виявлення гриба при мікроскопічному дослідженні патологічного матеріалу і виділення культури гриба на живильних середовищах. Лікування має призначити тільки лікар дерматолог. Самолікування небезпечне для здоров’я. Лікар може призначити як зовнішнє, так і внутрішне лікування (курс протигрибковими препаратами). Критерієм вилікування хворих оніхомікозом служить зникнення клінічних проявів, повне відростання нігтів і 3-кратні негативні аналізи на гриби, проведені після

закінчення лікування, потім через 2 і ще через 2 місяці. Диспансерне спостереження за хворими з оніхомікозом рекомендується проводити раз на 3 місяці протягом року.

Метою нашої роботи стало дослідження сучасного асортименту протигрибкових лікарських засобів (ПГЛЗ), представлених на вітчизняному фармацевтичному ринку, для лікування дерматомікозів.

В результаті проведених нами досліджень, дивлячись на дані, можна зробити такі висновки:

1. Більш вигідно в нашій країні лікуватись вітчизняними препаратами, так є можливість економити, адже лікування такої хвороби, як оніхомікоз, довготривале і досить затратне навіть коли ми при цьому використовуємо монотерапію. Але ж є і більш тяжкі випадки, де монотерапією не обійдешся і потрібно підключати ще системні антиміотики. До того ж, щоб не було рецидивів і лікування було ефективним не лише для хворого, а й для всіх хто з ним проживає, все взуття та речі, які часто використовуються і торкаються вражених ділянок потрібно обробити протигрибковими або антисептичними спреями, або замінити, це для того, щоб знищити патогенну мікрофлору і виключити можливість повторного зараження.

2. Так як в Україні немає аналогів лаків, а їх використання більш зручне і менш затратне, то ми запропонували виготовити вітчизняний препарат на основі аморолфіну, так як за більшості даних він ефективний, та вже використовується в лаковій формі досить відомого препарату, який називаэться «Екзодерил». Але можна посилити його дію і зробити більш сильним, за рахунок того, що даний моноком-понентний препарат можна зробити багатокомпонентним та багатоцільовим. Тобто до протигрибкового ефекту можна додати ще протизапальний та протимікробний, для збільшення ефективності та спектру дії.

В результаті проведених нами робіт було обрано лікарську форму, а саме лак, адже він має значні переваги, так як він простий та зручний у застосуванні, має естетичний зовнішній вигляд та досить високу ефективність.

Обґрунтовано вибір рецептури лікарського засобу, який ми пропонуємо для виготовлення, зокрема, ми запропонували виготовлення саме комбінованого фармацевтичного препарату (лаку). Для цього в наш лак з аморолфіном потрібно додати ще такий компонент, як антибіотик гентаміцин. Потрібно провести дослідження та вияснити, як він буде вести себе в лаковій формі і як вони будуть діяти разом ,чи не втратять свої властивості. Адже комбінація таких діючих речовин, як аморолфін та гентаміцин сульфат у складі лаку дозволить поліпшити ефективність лікування оніхомікозів та запобігатиме виникненню рецидивів після системного лікування. І як додатковий плюс, саме комбінований лікарський засіб у формі лаку, дозволить нам конкурувати з іншими засобами закордонного виробництва.

Протягом роботи з виготовлення лікарського засобу з основними діючими речовинами аморолфін та гентаміцин сульфат, ми обрали обладнання та обґрунтували наш вибір згідно з поставленими цілями для виробницта розроблюваного лаку. Для виготовлення цієї лікарської форми пропонується використати мобільний реактор РС-30 від компанії «ПромВіт», Черкаси. Адже призначення реактора: приготування лаків для нігтів, а конструкція реактора відповідає вимогам GMP EU.

Була запропонована технологічна схема приготування лаку, згідно з якою має бути налаштована робота на виробництві.

Було розроблено алгоритм проведення етапів валідації технологічного процесу. Однією з основних задач, які ми переслідували на даному етапі роботи, було написання валідаційного майстер-плану для процесу виробництва лаку від оніхомікозу для аплікацій на нігтьову пластину.

ВИСНОВКИ

1) З огляду на дослідження літературних джерел – така інфекційна хвороба, як оніхомікоз стала однією з самих поширених і досить проблемних захворювань, які викликані дерматоміцетами, дріжджами та пліснявими грибами та виражається

враженням нігтьового ложа, матриксу і нігтьової пластини. Цей діагноз один з найбільш частих і спіткає людей у всіх країнах світу. Близько 20% населення нашої планети хворіють на мікози різної етіології.

2) Згідно з даними якими ми можемо кооперувати, всі збудники оніхомікозів, а їх налічується близько 50 видів грибів, прийнято поділяти на 3 основні групи: цвілеві гриби, дріжджоподібні гриби роду Candida та дерматоміцети. В даний момент встановлено, що основними збудниками, саме оніхомікозів є дерматоміцети. Серед них перше місце займає T. rubrum. Характерною саме для цих грибів є кератофільність, а також дерматоміцети мають набір протеолітичних ферментів, що дозволяє їм проникати в шкіру та поширюватись на нігтьову пластину.

3) Сьогодні існує багато засобів та методів для лікування оніхомікозів. Зокрема всі вони спрямовані на видалення збудника – патогенного гриба з ураженої ділянки (у нашому випадку нігтів). Вибір певної форми антиміотика (лак, спрей, розчин, крем, мазь тощо) залежить від місця, особливостей та перебігу запального процесу, зручності використання та ефективності.

4) Так як ми плануємо виготовлення лікарського засобу, який матиме певні перспективи, тобто має вигравати як в ефективності (при виражених запальних процесах нігтьової пластинки, таких як свербіж, мікробне ускладнення, ескудація), як в зручності нанесення та естетичності, так і в ціновій політиці серед широкого вибору лікарських препаратів, якими наповнений ринок на сьогоднішній день.

5) Ми пропонуємо виготовлення саме комбінованого лікарського засобу в формі лаку. Основними діючими речовинами було обрано аморолфін (антиміотик з групи моролфінів), тому що він має широкий спектр дії проти пліснявілих грибів, дематофітів, дріжджів. Та гентаміцин сульфат (належить до другого покоління антибіотиків аміноглікозидів) активний до багатьох мікроорганізмів. У складі лаку комбінація цих діючих речовин сприяє збільшенню ефективності лікування та запобігає виникненню рецидивів. Лак забезпечує тривалий захист інфікованої поверхні від зовнішніх подразників,створює щільне покриття через яке не проходить

повітря, що сприяє тому, що бактерії помирають без надходження потрібного кисню. Цей препарат зможе конкурувати з подібними засобами закордонного виробництва.

6) Було виконано опис технологічних процесів виробництва лаку.

7) Розроблено систему управління змінами задля дотримання критерій якості для технологічного процесу виробництва лаку.

Практична цінність. На основі проведених досліджень здійснено розробку фармацевтичної композиції для лікування оніхомікозів, обґрунтовано оптимальний склад та вибір допоміжних речовин лікарського засобу, що містить гентаміцин сульфат та аморолфін, у формі лаку, проведено аналіз якості готового препарату. Запропоновано технологію виробництва лікарського засобу.

Елементи наукової новизни. Розроблено рецептуру та запропоновано технологію для отримання комбінованого лікарського засобу, що містить аморолфін та гентаміцин сульфат із задовільними технологічними характеристиками.

Рекомендації щодо використання одержаних результатів:

результати цього дослідження можуть бути використані підприємствами для виготовлення комбінованих лікарських засобів, з основними діючими речовинами аморолфін та гентаміцин сульфат, у формі лаку.

Дипломна магістерська робота (проєкт) складається зі вступу, 3 розділів, висновків, списку використаних джерел (50 найменувань) та додатків. Загальний обсяг магістерської роботи (проєкту) 90 сторінок комп’ютерного тексту (без додатків). Додатків 1 на 12 стор, 6 рис., 12 табл.

Публікації.

Основні результати дипломної магістерської роботи:

- опубліковані у статті: Бойчук Т.С., Завистівська Т.О., Степанова В.О., Качан Р.В. Антимікробні засоби для лікування та профілактики інфекцій// №4 Електронного наукового журналу «ТЕХНОЛОГІЇ ТА ДИЗАЙН» за 2020 рік.[Стаття прийнята до друку]

Ключові слова: *лак, аморолфін, гентаміцин сульфат, оніхомікоз, комбінований лікарський засіб, дерматофіти, дріжджі, пліснявілі гриби.*