содержание

ВВЕДЕНИЕ

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

. История противогрибковых лекарственных средств

. Общая характеристика микозов

. Классификация противогрибковых лекарственных средств

.1 Фармакологическая классификация

.2 По клиническому применению

.3 Химическая классификация

. Контроль качества противогрибковых лекарственных средств

.1 Производные имидазола

.2 Производные триазола

.3 Полиеновые антибиотики

.4 Аллиламины

.5 Препараты других групп

. Механизм действия противогрибковых лекарственных средств

.1 Азолы

.2 Полиеновые антибиотики

.3 Производные аллиламинов

.4 Гризеофульвин

. Применение противогрибковых лекарственных средств

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

ВВЕДЕНИЕ

Благодаря тесному сотрудничеству фармацевтической химии с фармакологией можно не только знать механизм действия препарата и его применение, но обосновать их на молекулярном уровне. Свойства, побочные эффекты, взаимодействие с другими препаратами, дозировка и многая другая информация о лекарственном веществе зависит от химической структуры данного вещества. Зная формулу соединения, можно её усовершенствовать в области достигаемого эффекта, фармакокинетики, дозы, путей введения и других показателей.

В данной курсовой работе будут рассмотрены противогрибковые ЛС, их общая характеристика, механизм действия, показания к применению и нежелательные эффекты при применении.

Противогрибковые средства (антимикотики)- лекарственные средства, обладающие фунгицидным или фунгистатическим действием и применяемые для профилактики и лечения микозов.

Для лечения грибковых заболеваний используют ряд лекарственных средств, различных по происхождению (природные или синтетические), спектру и механизму действия, противогрибковому эффекту (фунгицидный или фунгистатический), показаниям к применению (местные или системные инфекции), способам назначения (внутрь, парентерально, наружно). В последние десятилетия отмечается значительный рост грибковых заболеваний. Это связано со многими факторами и, в частности, с широким применением в медицинской практике антибиотиков широкого спектра действия, иммунодепрессантов и других групп лекарственных средств. В связи с тенденцией к росту грибковых заболеваний (как поверхностных, так и тяжелых висцеральных микозов, ассоциированных с ВИЧ-инфекцией, онкогематологическими заболеваниями), развитием устойчивости возбудителей к имеющимся лекарственным средствам, выявлением видов грибов, ранее считавшихся непатогенными (в настоящее время потенциальными возбудителями микозов считаются около 400 видов грибов) возросла потребность в эффективных противогрибковых средствах [1].

Целью данной курсовой работы является:

. обоснование механизма действия противогрибковых ЛС;

. разъяснение зависимости фармакологического эффекта от химической структуры.

. изучение применения противогрибковых ЛС при лечении микозов различной этиологии.

. История создания противогрибковых ЛС

Грибковые заболевания известны очень давно, еще со времен античности. Однако возбудители дерматомикозов, кандидоза были выявлены только в середине XIX в., к началу XX в. были описаны возбудители многих висцеральных микозов. До появления в медицинской практике антимикотиков для лечения микозов использовали антисептики и калия йодид. В 1954 г. была обнаружена противогрибковая активность у известного с конца 40-х гг. XX века полиенового антибиотика нистатина, в связи с чем нистатин стал широко применяться для лечения кандидоза. Высокоэффективным противогрибковым средством оказался антибиотик гризеофульвин. Гризеофульвин был впервые выделен в 1939 г. и использовался при грибковых заболеваниях растений, в медицинскую практику был внедрен в 1958 г. и явился исторически первым специфическим антимикотиком для лечения дерматомикозов у человека. Для лечения глубоких (висцеральных) микозов начали использовать другой полиеновый антибиотик- амфотерицин В (был получен в очищенном виде в 1956 г.). Крупные успехи в создании противогрибковых средств относятся к 70-м гг. XX в., когда были синтезированы и внедрены в практику производные имидазола- антимикотики II поколения- клотримазол (в 1969 г.), миконазол, кетоконазол (1978 г.) и др. К антимикотикам III поколения относятся производные триазола (итраконазол- синтезирован в 1980 г., флуконазол- синтезирован в 1982 г.), активное использование которых началось в 90-хх годах, и аллиламины (тербинафин,нафтифин). Антимикотики IV поколения- новые ЛС, уже зарегистрированные в России или находящиеся в стадии клинических испытаний- липосомальные формы полиеновых антибиотиков (амфотерицинаВ и нистатина), производные триазола (вориконазол- был создан в 1995 г., позаконазол, равуконазол) и эхинокандины (каспофунгин). Полиеновые антибиотики- антимикотики природного происхождения, продуцируемые Streptomyces nodosum (амфотерицин), Actinomyces levoris Krass (леворин), актиномицетом Streptoverticillium mycoheptinicum (микогептин), актиомицетом Streptomyces noursei (нистатин) [2].

противогрибковый лекарственный микоз имидазол

2. Общая характеристика микозов

Микозы - широко распространенная группа инфекций, вызванных большим числом видов различных патогенных и условно-патогенных грибов.

С учетом клинико-патогенетических особенностей вызываемого микоза, тканевого тропизма, своеобразия паразитарного морфогенеза и уровня патогенности возбудители микотических инфекций могут быть условно подразделены на ряд групп:

1 возбудители кератомикозов;

2 дерматофиты;

грибы с “истинным” паразитарным диморфизмом;

условно-патогенные дрожжеподобные и плесневые грибы -возбудители “оппортунестических” инфекций.

Краткий анализ современного состояния сложной проблемы микозов показывает:

резкое увеличение за последние время частоты и тяжести грибковых инфекций, в том числе с хроническим течением, и глубоких микозов;

значение иммунодефицитных состояний в возникновении, патогенезе, течении и исходе заболевания, в особенности в связи с врожденными иммунодефицитами и пандемии ВИЧ-инфекции;

большой удельный вес микозов в проблеме так называемых “оппортунестических” инфекций;

влияние, как это не парадоксально, достижений в других областях медицины (успехи антибиотико- и гормонотерапии, комбинированная терапия, транспланталогия, ряд хирургических вмешательств) на увеличение частоты и длительности течения микозов. Необходимо также отметить, что появление длительно живущих лиц с глубокими нарушениями деятельности иммунной системы создает условия для появления патогенных свойств у грибов, ранее не считавшихся потенциальными возбудителями микозов.

трудности лечения микозов в связи с многообразием различных по свойствам видов грибов и локализацией патологического процесса.

Проблема микозов на сегодняшний день стоит достаточно остро. Во-первых грибковые поражения обезображивают кожу больного, во-вторых при заболевании происходит аллергизация организма (за исключением кератомикозов), в-третьих поражаются многие органы и ткани (системные микозы), происходит образование гранулем, нарушающих функции многих органов.

Возбудители системных микозов, проникая в кровеносное русло, могут вызвать так называемый грибковый сепсис, который нередко заканчивается летально. Проблема кератомикозов в большинстве случаев косметическая, тогда как субкутанные микозы помимо обезображивания кожных покровов приводят к тяжелым формам аллергий.

Распространению грибковых заболеваний во многом способствуют наши условия существования, а именно, теплота и влажность, отсутствие вентиляции, а также многие детергенты и мыла, удаляющие липидный слой кожи вместе с аутохтонными бактериями, естественными антагонистами грибов. Грибы попадают в наш организм также и при медицинских манипуляциях. Снижение естественной резистентности организма вследствие таких заболеваний как злокачественные новообразования, сахарный диабет, иммуносуппресивная терапия, а также длительное применение антибиотиков широкого спектра действия, кортикостероидов, длительные инфузии плазмозамещающих растворов, и иммунодефициты, имеющие особое значение при системных микозах, приводят к инвазивному росту экзогенных и эндогенных грибов. Необходимо отметить, что в любом случае состояние макроорганизма оказывает определяющее влияние на возникновение, течение и исход заболевания, независимо от того, является ли возбудитель патогенным или условно-патогенным микроорганизмом [3].

. Классификация противогрибковых средств

Существует несколько классификаций лекарственных средств, относящихся к группе антимикотиков: по химической структуре, механизму действия, спектру активности, фармакокинетике, переносимости, особенностям клинического применения и др.

3.1 Фармакологическая классификация

. Средства, применяемые при лечении заболеваний, вызванных патогенными грибами:

а) при системных (глубоких) микозах:

· антибиотики - амфотерицин Б, микогептин;

· производные имидозола - миконазол, кетоконазол (низорал);

· производные тиазола - флуканозол (дифлюкан);

б) при эпидермомикозах (дерматомикозах):

· производные N-метилнафталина - тербиафин (ламизил), нафтифин;

· антибиотики - гризеофульвин;

· производные тиазола - интраконазол (орунгал);

· производные нитрофенола - нитрофунгин;

· препараты йода - раствор йода спиртовой, калия йодид;

· производные имидазола - клотримазол, кетоконазол (низорал), изоконазол (травоген);

· препараты других групп - мазь "Цинкудан", мазь "Ундецин", микосептин.. Средства, применяемые при лечении заболеваний, вызываемых условно-патогенными грибами (кандидомикоз):

· антибиотики - нистатин, леворин, амфотерицин Б;

· производные имидазола - миконазол, клотримазол;

· бис-четверичные аммониевые соли - декамин;

· производные тиазола - флуканозол (дифлюкан);

· производные N-метилнафталина - тербиафин (ламизил), нафтифин [4].

3.2 По клиническому применению

. Препараты для лечения глубоких (системных) микозов.

. Препараты для лечения эпидермофитий и трихофитий.

.Препараты для лечения кандидозов [4].

3.3 Химическая классификация

. Полиеновые антибиотики: нистатин, леворин, натамицин, амфотерицин В, микогептин.

. Производные имидазола: миконазол, кетоконазол, изоконазол, клотримазол, эконазол, тиоконазол, бифоназол, оксиконазол.

. Производные триазола: флуконазол, итраконазол, вориконазол.

. Аллиламины (производные N-метилнафталина): тербинафин, нафтифин.

. Эхинокандины: каспофунгин.

. Препараты других групп: гризеофульвин, аморолфин, циклопирокс.

Химическая классификация для фармацевтической химии является более важной. Поэтому в дальнейшем будут рассмотрены противогрибковые ЛС на основе химической классификации.

В медицинской практике наиболее часто для лечения микозов применяются производные имидазола (клотримазол, кетоконазол, миконазол), триазола (итраконазол, флуконазол, вориконазол), полиеновые антибиотики (нистати, леворин, аммфотерицин В), антибиотики, относящиеся к другим группам (грезеофульвин) и аллиламины (тербинафин).

4. Контроль качества противогрибковых лекарственных средств

.1 Производные имидазола

Структурные формулы производных имидазола приведены в таблице 1.

Таблица 1. Производные имидазола [5,6].

Клотримазол (Clotrimazolum) Clotrimazole

|  |  |
| --- | --- |
|  |  |



Кетоконазол (Ketoconazolum) Ketoconazole

|  |  |
| --- | --- |
|  |  |

Миконазола нитрат (Miconazoli nitras) Miconasole nirate

|  |  |
| --- | --- |
|  |  |

Клотримазол (Clotrimazolum) Clotrimazole

Описание. Белый или бледно-желтый кристаллический порошок. Практически нерастворим в воде, растворим в 96% спирте и метиленхлориде.

Подлинность (идентификация). Первая идентификация: В.

Вторая идентификация: А, С, D.

А. Температура плавления от 141°С до 145°С.

В. Абсорбционная спектрофотометрия в ИК-области.

С. Тонкослойная хроматография (ТСХ).

D. 10 мг испытуемого образца растворяют в 3 мл кислоты серной Р. Образуется бледно-желтый раствор. К полученному раствору прибавляют 10 мг ртути (2) оксида Р, 20 мг натрия нитрита Р и выдерживают при периодическом встряхивании. Появляется оранжевое окрашивание, постепенно переходящее в оранжево-коричневое.

Испытания на чистоту. Раствор S. 1,25 г испытуемого образца растворяют в 96% спирте и доводят до объема 25 мл этим же растворителем.

Прозрачность. Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность. Окраска раствора S должна быть не интенсивнее эталона ВY(КЖ)6.

(2-хлорфенил)дифенилметанол. Не более 0.2%. ТСХ.

Имидазол. Не более 0.2%. ТСХ.

Потеря в массе при высушивании. Не более 0,5%. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105°.

Сульфатная зола. Не более 0,1%. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

Количественное определение. 0,300 г испытуемого образца растворяют в 80 мл кислоты уксусной безводной Р и титруют 0.1 М раствором кислоты хлорной до перехода окраски от коричневато-желтой до зеленой, используя в качестве индикатора 0.3 мл нафтолбензеина Р.

мл 0,1 М кислоты хлорной соответствует 34.48 мг С22Н17СLN2.

Хранение. В защищенном от света месте [7].

Кетоконазол (Ketoconazolum) Ketoconazole

Описание. Белый или почти белый порошок. Практически нерастворим в воде, легко растворим в метиленхлориде, растворим в метаноле, умеренно растворим в 96% спирте.

Подлинность (идентификация). Первая идентификация: В.

Вторая идентификация: А, С, D.

А. Температура плавления от 148°С до 152°С.

В. Абсорбционная спектрофотометрия в ИК-области.

С. Тонкослойная хроматография (ТСХ).

D. 30 мг испытуемого образца помещаем в фарфоровый тигель, прибавляют 0,3 г натрия карбоната безводного Р и нагревают на открытом пламени в течении 10 мин. Охлаждают, полученный остаток растворяют в 5 мл кислоты азотной разведенной Р и фильтруют. К 1 мл фильтрата прибавляют 1 мл воды Р. Полученный раствор дает реакцию на хлориды.

Испытания на чистоту. Раствор S. 1,0 г испытуемого образца растворяют в метиленхлориде Р и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

Прозрачность. Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность. Окраска раствора S должна быть не интенсивнее эталона ВY(КЖ)4.

Угол оптического вращения. От -0,10° до +0,10°. Измеряют угол оптического вращения раствора S.

Сопутствующие примеси. Жидкостная хроматография.

Тяжелые металлы. Не более 0,002%. 1.0 г испытуемого образца должен выдерживать испытания на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием 2 мл эталонного раствора свинца Р.

Сульфатная зола. Не более 0,1%. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

Количественное определение. 0,200 г испытуемого образца растворяют в 70 мл смеси кислота уксусная безводная - метилэтилкетон (1:7 об/об) и титруют 0,1 М раствором кислоты хлорной потенциометрически.

мл кислоты хлорной соответствует 26,57 мг С26Н28СL2N4O4.

Хранение. В защищенном от света месте [7].

Миконазола нитрат (Miconazoli nitras) Miconasole nirate

Описание. Белый или почти белый порошок. Очень мало растворим в воде, умеренно растворим в метаноле, мало растворим в 96% спирте.

Подлинность (идентификация). Первая идентификация: А, В.

Вторая идентификация: А, С, D.

А. Температура плавления от 178°С до 184°С.

В. Абсорбционная спектрофотометрия в ИК-области.

С. Тонкослойная хроматография (ТСХ).

D. Исследуемый образец дает реакцию на нитраты.

Испытания на чистоту. Раствор S. 0,1 г испытуемого образца растворяют в метаноле и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

Прозрачность. Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность. Окраска раствора S должна быть не интенсивнее эталона Y(Ж)7.

Угол оптического вращения. От -0,10° до +0,10°. Измеряют угол оптического вращения раствора S.

Сопутствующие примеси. Жидкостная хроматография.

Потеря в массе при высушивании. Не более 0,5%. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105° в течении 2 ч.

Сульфатная зола. Не более 0,1%. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

Количественное определение. 0,350 г испытуемого образца растворяют в 75 мл кислоты уксусной ледяной Р, при необходимости слегка нагревая, и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты потенциометрически.

Параллельно проводят контрольный опыт.

мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 47,91 мг С18Н14СL4N2О1×НNО3.

Хранение. В защищенном от света месте [7].

4.2 Производные триазола

Структурная формула производного триазола приведена в таблице 2.

Таблица 2. Производные триазола [6].

|  |  |
| --- | --- |
| Флуконазол (Fluconazolum) Fluconazole |  |

Флуконазол (Fluconazolum) Fluconazole

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок. Гигроскопичен. Мало растворим в воде, легко растворим в метаноле, растворим в ацетоне. Обладает полиморфизмом.

Подлинность (идентификация). Абсорбционная спектрофотометрия в ИК-области.

Испытания на чистоту. Раствор S. 1,0 г испытуемого образца растворяют в метаноле Р и доводят до объема 20 мл этим же растворителем.

Прозрачность. Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность. Раствор S должен быть бесцветным.

Сопутствующие примеси. ЖХ.

Тяжелые металлы. Не более 0,001%. 2.0 г испытуемого образца растворяют в смеси из 15 объемов воды Р и 85 объемов метанола Р и доводят до объема 20,0 мл этой же смесью растворителей. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытания на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием эталонного раствора свинца Р.

Потеря в массе при высушивании. Не более 0,5%. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105°.

Сульфатная зола. Не более 0,1%. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

Количественное определение. 0,125 г испытуемого образца растворяют в 60 мл кислоты уксусной безводной Р и титруют 0,1 М раствором кислоты хлорной потенциометрически.

мл 0,1 М раствора кислоты хлорной соответствует 15,32 мг С13Н12F2N6O.

Хранение. В воздухонепроницаемом контейнере [7].

4.3 Полиеноые антибиотики

Структурные формулы полиеновых антибиотиков приведены в таблице 3.

Таблица 3. Полиеновые антибиотики [5].

|  |  |
| --- | --- |
| <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A4%D0%B0%D0%B9%D0%BB:Amphotericin\_B.png>Амфатерицин В (Ampotericinum B) |  |

 <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A4%D0%B0%D0%B9%D0%BB:Nystatin.png>Нистатин (Nystatinum) Nystatine

|  |  |
| --- | --- |
|  |  |

Амфатерицин В (Ampotericinum B)

Описание. Желтый или оранжевый порошок без запаха или почти без запаха.

Растворимость. Практически нерастворим в воде, этаноле, толуоле Р и эфире Р; растворим в 200 частях диметилформамида Р, мало растворим в метаноле.

Подлинность. А. Растворяют 25 мг испытуемого образца в 5 мл диметилсульфосида Р, добавляют достаточное для получения 50 мл раствора количество метанола Р и разводят 2.0 мл этого раствора до 200 мл метанолом Р. Спектр поглащения полученного раствора при наблюдении между 300 нм и 450 нм дает три максимума при длине волны около 362, 381 и 405 нм. Отношение показателя поглощения слоя в 1 см при 362 нм к таковому при 381 нм соответствует около 0.6; отношение показателя поглощения при 381 нм к таковому при 405 нм составляет примерно 0,9.

Б. Растворяют около 1 мг испытуемого образца в 2, 0 мл диметилсульфоксида Р и вводят 5 мл фосфорной кислоты для образования нижнего слоя, на границе раздела двух жидкостей сразу же образуется голубое кольцо. Перемешивают две жидкости, сразу же образуется интенсивная синяя окраска. Добавляют 15 мл воды и перемешивают. Цвет раствора становится бледно желтый.

Испытания на чистоту. Сульфатная зола. Не более 30 мг/г.

Потеря при высушивании. Высушивают до постоянной массы при 60°С и пониженном давлении; потеря должна быть не более 50 мг/г.

Количественное определение. Растирают в порошок 0.060 г испытуемого вещества с диметилформамидом Р и добавляют, встряхивая, количество диметилформамида Р, достаточное для получения 100 мл. Разводят 10 мл до 100 мл диметилфорамидом и проводят испытание на определение микробиологической активности антибиотиков, используя Saccharomyces cerevisae в качестве тест-организма, культуральную среду КсЗ с конечным значением рН 6,1, стерильный фосфатный буфер рН 10,5, амфотерицин В в соответствующей концентрации и температуру инкубации 29-33°С. Точность определения такова, что фидуциальные пределы ошибки для найденной активности (Р=0,95) не менее 95 и не более 105% от найденной активности. Верхний фидуциальный предел ошибки для найденной активности (Р=0,95) не менее 750 мкг на 1 мг в пересчете на высушенное вещество.

Хранение. В плотно укупоренной таре, защищающей от действия света, при температуре от 2 до 8°С [8].

Нистатин (Nystatinum) Nystatine

Описание. Желтый или слегка коричневатый порошок. Гигроскопичен. Практически нерастворим в воде, легко растворим в диметилформамиде и диметтилсульфоксиде, мало растворим в метаноле, практически нерастворим в 96% спирте.

Подлинность (идентификация). Первая идентификация: В, Е.

Вторая идентификация: А, С, D.

А. Абсорбционная спектрофотометрия в УФ и видимой области.

В. Абсорбционная спектрофотометрия в ИК-области.

С. К 2 мг испытуемого образца прибавляют 0,1 мл кислоты хлористоводородной Р. Появляется коричневое окрашивание.

D. К 2 мг испытуемого образца прибавляют 0,1 мл кислоты серной Р. Появляется коричневое окрашивание, которое постепенно переходит в фиолетовое.

Е. ТСХ.

Испытания на чистоту. Оптическая плотность. Не более 0,60 в при 305 нм. 0,10 г испытуемого образца растворяют в смеси из 5,0 мл ЛУК Р и 50 мл метанола Р и доводят метанолом Р до объема 100,0 мл. 1 мл полученного раствора доводят до объема 100,0 мл. Измеряют оптическую плотность в максимуме при 305 нм в течение 30 мин после приготовления.

Состав. ЖХ: определение проводят метолом внутренней нормализации. Испытание проводит с защитой от света.

Тяжелые металлы. Не более 0,002%. 1,0 г испытуемого образца должен выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием эталонного раствора свинца Р.

Потеря в массе при высушивании. Не более 5,0%. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 60° над фосфора (5) оксидом, при давлении, не превышающем 0,1 кПа, в течение 3 ч.

Сульфатная зола. Не более 3,5%. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

Количественное определение. Количественное определение антибиотиков микробиологическим методом. Испытание проводят с защитой от света. Испытуемый образец и ФСО нистатина растворяют по отдельности в диметилформамиде Р и разводят смесью из диметилформамида Р и буферного раствора рН 6,0 (5:95 об/об).

Хранение. В воздухонепроницаемом контейнере в защищенном от света месте [6].

4.4 Аллиламины

Структурнная формула аллиламина приведена в таблице 4.

Таблица 4. Аллиламины [5].

|  |  |
| --- | --- |
| Тербинафина гидрохлорид (Terbinafini hydrochloridum) Terbinafine hydrochloride |  |

Тербинафина гидрохлорид (Terbinafini hydrochloridum) Terbinafine hydrochloride

Описание. Белый или почти белый порошок. Очень мало растворим или мало растворим в воде, легко растворим в этаноле и в метаноле, мало растворим в ацетоне.

Подлинность. А. Абсорбционная спектрофотометрия в ИК-области.

В. Испытуемый образец дает реакцию на хлориды. В качестве растворителя используют этанол Р.

Испытания на чистоту. Сопутствующие примеси. Жидкостная хроматография.

Потеря в массе при высушивании. Не более 0,5%. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105˚С.

Сульфатная зола. Не более 0,1%. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

Количественное определение. 0,250 г испытуемого образца растворяют в 50 мл 96% спирта Р, прибавляют 5 мл 0,01М раствора кислоты хлористоводородной и титруют 0,1М раствором натрия гидроксида потенциометрически. Отмечают объем титранта между двумя точками перегиба на кривой титрования.

мл 0,1М раствора натрия гидроксида соответствует 32,79 мг С21Н25N×HCL.

Хранение. В защищенном от света месте [7].

4.5 Препараты других групп

Структурная формула гризеофульвина гризеофульвина приведена в таблице 5.

Таблица 5. Препараты других групп [5].

|  |  |
| --- | --- |
| Гризеофульвин (Griseofulvinum) |  |

Гризеофульвин (Griseofulvinum)

Описание. Белый или светло-кремовый порошок, почти без запаха.

Растворимость. Очень мало растворим в воде, мало растворим в этаноле, растворим в хлороформе Р, легко растворим в тетрахлорэтане Р.

Подлинность. Можно применять испытания А, Г, либо испытания Б, В, Г.

А. Проводят спектрофотометрию в ИК-области спектра. ИК-спектр соответствует спектру, полученному со стандартным образцом гризеофульвина СО, или спектру сравнения гризеофульвина.

Б. ТСХ.

В. Растворяют 5 мг препарата в 1 мл серной кислоты и прибавляют 5 мг и прибавляют 5 мг порошкообразного бихромата калия; появляется вишнево-красное окрашивание.

Г. Температура плавления около 220°С.

Испытания на чистоту. Удельное оптическое вращение. Используют раствор препарата в диметилформамиде Р с концентрацией 10 мг/мл. Удельное оптическое вращение от +354 до +364°.

Размер частиц. В ступке растирают 10 мг препарата с 10 каплями раствора оксиэтиленцеллюлозы, прибавляют еще 3,50 мл раствора оксиэтиленцеллюлезы и снова растирают. Переносят каплю полученной суспензии в подходящую камеру для счета глубиной 0,10 мм, накрывают покровным стеклом и оценивают под микроскопом 10 полей, каждое площадью 0,04 мм², используя увеличение 600×; в каждом из полей может быть не более 30 кристаллов размером более 5 мкм.

Раствор в диметилформамиде. Раствор 0,75 г препарата в 10 мл диметилформамида прозрачный и интенсивность его окраски не превышает интенсивность окраски стандартного окрашенного раствора Жл2.

Вещества, растворимые в петролейном эфире. Нагревают с обратным холодильником 1 г препарата с 40 мг петролейного эфира Р в течении 10 мин, охлаждают и фильтруют. Промывают колбу тремя порциями, каждая по 10 мл, петролейного эфира Р, фильтруют, выпаривают объединенные фильтраты на водяной бане и сушат при 105° в течении 1 ч; масса остатка не должна превышать 2,0 мг.

Сульфатная зола. Не более 2,0 мг/г.

Потеря при высушивании. Высушивают до постоянной массы при 105°. Потеря составляет не более 10 мг/г.

Кислотность. Растворяют 0.25 г препарата в 20 мл нейтрализованного этанола и титруют раствором гидроксида натрия (0,02 моль/л), не содержащим карбонатов, ТР, используя в качестве индикатора раствор фенолфталеина в этаноле; для достижения средней точки перехода окраски индикатора требуется не более 1,0 мл.

Количественное определение. Растворяют около 0,10 г препарата (точная навеска) в достаточном количестве безводного этанола Р до получения 200 мл и разводят 2.0 мл этого раствора до 100 мл безводным этанолом Р. Определяют поглощение этого раствора в кювете с толщиной слоя 1 см при максимуме 291 нм и рассчитывают содержание С17Н17СLO6 используя величину поглощаемости 68,6.

Хранение. В хорошо укупоренной таре [9].

. Механизм действия противогрибковых лекарственных средств

.1 Азолы

Антифунгинальное действие азолов связано с нарушением под их влиянием образования структурного компонента клеточных мембран грибковых клеток - эргостерола.

В синтезе эргостерола в клетках грибков принимает участие цитохром Р-450 зависимая система ферментов. Азолы угнетают активность одного из таких ферментов - стерол-14a-деметилазы. Это вызывает в конечном итоге нарушение структуры и функций мембран, торможение роста грибков и приводит к равитию фунгистатического эффекта [10].

5.2 Полиеновые антибиотики

Амфотерицин В взаимодействует с липидным компонентом цитоплазматической мембраны грибковой клетки эргостеролом, что позволяет ему встраиваться в мембрану. Из-за наличия в структуре молекулы амфотерицина макролактонного кольца, в мембране образуется множество искусственных пор. Нарушается проницаемость мембран, что способствует неконтролируемому транспорту через цитоплазматические мембраны воды, электролитов и неэлектролитов. Клетка теряет устойчивость к воздействию внешних осмотических сил и лизируется.

Грезеофульвин также образует искусственные поры в мембранах грибков, что вызывает нарушение проницаемости клеточных мембран и приводит к гибели грибковых клеток [10].

5.3 Производные аллиламинов

Механизм действия связан с нарушением синтеза стероидов грибками. В отличие от азолов, действие тербинафина не связано с влиянием на систему микросомальных ферментов.

Тербинафин угнетает фермент скваленэпоксидазу грибковых клеток и таким образом препятствует синтезу эргостерола, что приводит к возникновению его дефицита и накоплению токсического для клеток метаболита сквалена. Это влечет за собой нарушение структуры и функций мембран, повышение проницаемости клеточных мембран, что приводит к разрушению грибковых клеток и развитию фунгицидного эффекта [10].

5.4 Грезеофульвин

Полагают, что гризеофульвин нарушает функции белка микротрубочек тубулина, из которого строится митотическое веретено и таким образом нарушает деление грибковых клеток, что приводит к развитию фунгистатического эффекта [10].

. Применение противогрибковых лекарственных средств

Спектр действия азолов. Проявляют активность в отношении условнопатогенных дрожжеподобных грибков рода Candida, криптококков, возбудителей эндемических микозов (бластомицетов, кокцидий, гистоплазм), дерматофитов. Некоторые из азолов (в частности итраконазол) угнетают рост аспергилуса.

Кетоконазол (Ketoconazole, син. Nisoral)

Является первым из внедренных в клиническую практику азолов, эффективных при приеме внутрь.

Используютсядля лечения системных (бластомикоз, гистоплазмоз, кокцидиомикоз) и поверхностных (кандидомикоз) грибковых инфекциях.

Назначают внутрь. Обычные доза составляет для взрослых - 400 мг 1 раз в день, детям - 3,3-6,6 мг/кг. Длительность терапии от 5 дней при кандидомикоззном вульвовагините до 6-12 месяцев при глубоких микозах.

Через ГЭБ - не проникает.

В большей степени, по сравнению с новыми азолами, ингибирует микросомальные ферменты млекопитающих.

Нежелательные эффекты: диспепсические расстройства, эндокринные нарушения, гипертензия, задержка жидкости в организме, нарушение функций печени, тератогенное действие.

Ф.в.: табл. 0,2;

крем 2%;

шампунь.

Миконазол (Miconazole, син. Dactarin, Dactanol, Micatin)

Является противогрибковым азолом, который предназначен прежде всего для местного применения при вульвовагинальном кандидомикозе, а также грибковых поражениях кожи и ногтей.

Назначают по таким показаниям в виде кремов, лосьенов, пудры, суппозиториев, аэрозолей.

Для лечения и профилактики микозов полости рта и ЖКТ применяют гель и таблетки.

Миконазол может быть использован для лечения системных микозов. При этом его назначают путем внутривенных инфузий в дозе 10-30 мг/кг.

Миконазол плохо (не более 1%) всасывается с поверхности кожи, слизистых при местном применении, а также из просвета ЖКТ при приеме внутрь.

Нежелательные эффекты:

· раздражение, жжение, мацерация - при аппликации на кожу;

· зуд, жжение, боли в низу живота, головные боли, кожная сыпь - при интравагинальном введении;

· озноб, лихорадка, головокружение - при в/в введении;

· диарея - при приеме внутрь.

Ф.в.: 2% крем;

% спиртовой раствор во флак. по 30 мл для наружного применения;

суппозитории 0,1 и 0,2;

табл 250 мг для приема внутрь;

гель 2% - 40,0 для приема внутрь;

% р-р в амп. по 20 мл для в/в введения;

спрей;

пудра.

Клотримазол (Clotrimazole, син. Lotrimin)

Предназначен для лечения только поверхностных грибковых инфекций кожи и слизистых, прежде всего кандидомикоза и дерматомикозов.

Назначают местно: на кожу в виде аппликаций - 2 раза в день, интравагинально в виде таблеток по 100 мг ежедневно на ночь в течение 7 дней, по 500 мг - однократно, в виде кремов - на ночь в течение 7-14 дней.

С поверхности кожи всасывается не более 1%, при интравагинальном введении - от3 до 10 %.

Всосавшияся клотримазол метаболизируется в печени и экскретируется в желчь.

Нежелательные эффекты: покраснение, отек, зуд, десквамация, сыпь, жжение в месте аппликации, боли в низу живота при интравагинальном введении.

Ф.в.: 1% крем, лосьен, раствор;

% вагинальный крем;

троше 10 мг;

табл. вагинальные по 100 мг.

Флуконазол (Fluconazole, син. Diflucan)

Быстро и полно всасывается при приеме внутрь. Проникает в большинство тканей и биологические жидкости, проходит через ГЭБ. Элиминируется почками, в связи счем, при почечной недостаточности - кумулирует.

Флуконазол в меньшей степени, по сравнению с другими азолами влияет на функции микросомальных ферментов печени у человека.

Используется для лечения системных и поверхностных микозов. Является препаратом выбора при грибковых инфекциях, сопровождающихся поражением оболочек и тканей головного мозга (применяется для лечения и профилактики криптококкового менингита у больных спидом).

Назначают внутрь и внутривенно в дозах 100-400 мг в день.

Нежелательные эффекты: тошнота, рвота, диарея, головная боль, сыпь, аллопеция, нарушения функций печени, вплоть до развития печеночной недостаточности.

Ф.в.: табл. 50, 100, 150 и 200 мг;

порошок для приготовления суспензии для приема внутрь 10 и 40 мг/мл;

р-р 2 мг/мл во флак по 200 и 400 мл для в/в инфузии.

Спектр действия Амфотерицина В. Проявляет активность в отношении дрожжеподобных грибков рода Candida, возбудителей эндемических микозов (криптококков, гистоплазм, бластомицетов, кокцидий) и патогенных плесниевых грибков рода Aspergilus и Mucor.

Используется амфотерицин В при угрожающих жизни системных грибковых инфекциях, вызванных чувствительными возбудителями.

Применяют в расчете на системное действие, только парентерально, так как при приеме внутрь он не всасывается из ЖКТ.

Через ГЭБ амфотерицин не проникает.

Назначают внутривенно, путем медленной инфузии в дозе 0,5-1 мг/кг в день. Курсовая доза 1,0-2,0.

Нежелательные эффекты.

Можно разделить на 2 категории:

· немедленные реакции, непосредственно связанные с инфузией лекарства:

o озноб, лихорадка (что, как полагают, связано с высвобождением из макрофагов/моноцитов интерлейкина-1 и фактора некроза опухолей)

o спазм дыхательной мускулатуры, головная боль, гипотензия

Их можно ослабить, снизив скорость инфузии, введением глюкокортикоидов.

· реакции, непосредственно не связанные с инфузией лекарства/отсроченные - нарушения функций почек, азотемия, анемия, флебиты, энцефалопатия.

Ф.в.: порошок во флаконах по 50 000 ЕД в 2 вариантах: для внутривенного введения и для ингаляций, а также суспензия для инъекций амфотерицина В в липидном комплексе с содержанием 5 мг/мл.

Спектр действия нистатина. Активен в отношении главным образом дрожжеподобных грибков рода Candida.

Используется для подавления локальной кандидомикозной инфекции (кандидоз слизистых оболочек ротовой полости, половых органов, ЖКТ).

В расчете на системное действие не используется, так как очень токсичен.

Назначают в виде кремов, мазей, суппозиториев, а также внутрь.

Нистатин практически не всасывается с поверхности кожи, слизистых и системных эффектов не вызывает.

Нежелательные эффекты: диспепсические расстройства, аллергические реакции.

Ф.в.: табл. в оболочке 250 000 и 500 000 ЕД;

мазь 100 000 ЕД в 1,0;

крем;

суппозитории;

Спектр активности тербинафина. Проявляет активность в отношении дерматофитов, дрожжеподобных и плесниевых грибков.

Используется при грибковых поражениях кожи, ногтей, волос, кандидозе кожи и слизистых оболочек.

Назначают внутрь, обычно по 200 мг в 1 или 2 приема ежедневно и местно в виде аппликаций1-2 раза в день в течение 1-2 недель.

Тербинафин проходит гистагематические барьеры и распределяется по тканям. Высокие концентрации при этом создаются в коже. Он накапливается в сальных железах, волосяных фолликулах, подкожно-жировой клетчатке и оказывает влияние на дерматофитов и кандид.

Нежелательные эффекты: диспепсические расстройства, холестаз, нейтропения, аллергические реакции, покраснение кожи и зуд в области нанесения крема.

Ф.в.: табл. 250 мг;

крем 1%-10,0.

Спектр действия гризеофульвина. Проявляет активность только в отношении дерматофитов : микроспориума, эпидермофитона, трихофитона. На другие грибы и бактерии - не действует.

Используется для лечения дерматомикозов: микроспории, эпидермофитии и трихофитии, вызванных чувствительными возбудителями.

Применяют при поражении кожи, волос, ногтей.

Назначают внутрь. Гризеофульвин избирательно накапливается во вновь образующихся клетках кожи (волос, ногтей), продуцирующих кератин и препятствует таким образом их инфицированию грибками из вышележащих инфицированных слоев кожи. Инфицированный эпидермис по мере старения ороговевает и слущивается, что в конечном итоге и приводит к излечению.

В связи с тем, что действие гризеофульвина состоит в том, чтобы предупреждать инфицирование новых клеток, он должен назначаться длительно - от 2-6 недель (при поражении кожи и волос) до нескольких месяцев (при инфекции ногтей).

Обычные суточные дозы составляют 0,5-1,0 для взрослых, 10-15 мг/кг - для детей.

Нежелательные эффекты:

· нейротоксичекое действие (головная боль, сонливость, дезориентация, слабость, головокружение, нарушения зрения, перферические полиневриты)

· гематологические нарушения

· аллергические реакции

Гризеофульвин индуцирует микросомальные ферменты печени и может ускорять метаболизм многих лекарств.

Ф.в.: табл. 125 мг;

табл., содержащие микронизированный гризеофульвин по 250 и 500 мг и капс. 125 и 250 мг;

табл., содержащие ультрамикронизированный гризеофульвин 125, 165, 250 и 330 мг;

суспензия для приема внутрь 125 мг/5 мл [10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной курсовой работе был дан анализ противогрибковым лекарственным средствам: приведена общая характеристика противогрибковых ЛС, классификация, контроль качества, механизм действия, спектр действия, показания к применению, нежелательные эффекты и формы выпуска.

На основании классификации можно заметить, что антимикотики относятся к различным группам ЛС в зависимости от химического строения, включающие в себя природные и синтетические антибиотики, производные имидазола и триазола, аллиламины, производные N-метилнафталина, нитрофенола, препараты йода и другие группы препаратов.

Противогрибковые ЛС обладают достаточно широким спектром действия. Активны в отношении патогенных и условно патогенных грибов, обладают фунгицидным или фунгистатическим действием, применяются сиситемно или местно.

В заключении можно сказать, что противогрибковые ЛС являются достаточно распространенными в связи с возрастанием числа патогенных и условно патогенных грибов, увеличением их резистентности к противогрибковым препаратам, в связи с социальным образом жизни людей и увеличением числа контактов, что является одним из основных способов передачи болезнетворных агентов.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Противогрибковые средства виды и свойства [Электронный ресурс] - Режим доступа: http: // www.b2blogger.com/presscom/2008/6/12587/. - Дата доступа 15.05.2011

. Системные противогрибковые средства [ Электронный ресурс] - Режим доступа: http: // www.gynecolog.net/2011/04/17657/. - Дата доступа 15.05.2011

. Реферат Микозы [ Электронный ресурс] - Режим доступа: http: // www.bestreferat.ru/referat-65181/. - Дата доступа 15.05.2011

. Противогрибковые средства [ Электронный ресурс] - Режим доступа: http: // www.rldnet.ru/articles\_443/. - Дата доступа 15.05.2011

5. Машковский М.Д., Лекарственные средства - Москва 1984, т.2

. Беликов, В.Г. Фармацевтическая химия - Пятигорск, 2003.

. Государственная фармакопея Республики Беларусь / Под общ.ред. А.А. Шерякова. - Молодечно: Типография «Победа»: - Т. 3: Контроль качества фармацевтических субстанций. - 2009г.

. Международная фармакопея 3-е издание т.3 / Женева: ВОЗ, 1981.

. Международная фармакопея 3-е издание т.2 / Женева: ВОЗ, 1981.

. Рождественский Д. А. Общая фармакология/ Д. А. Рождественский. Мн.: Новое знание, 2003.