

КАЧАН РОМАН

Київський національний університет технологій та дизайну

<https://orcid.org/0000-0001-7974-2784>e-mail: kachanr@gmail.com

ТОЛКАЧОВА АНАСТАСІЯ

Київський національний університет технологій та дизайну

e-mail: tolkacheva464@gmail.com

КУРІЙ ІРИНА

Київський національний університет технологій та дизайну

e-mail: kuriyiryna@gmail.com

ТЕХНОЛОГІЯ СТВОРЕННЯ ПОЛІМЕРНИХ МАТЕРІАЛІВ У ФОРМІ ГЕЛЮ З ФУНГІЦИДНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ

В роботі показана доцільність створення полімерного композиційного матеріалу у формі гелю з фунгіцидними властивостями. Створення гелю з фунгіцидними властивостями дозволить його ефективне використання з метою лікування та профілактики мікозів шкіри стоп і завдяки цьому, мінімізує ризик інфікування нігтів. У якості активних речовин використанні фунгіцидні агенти, які раніше не застосовувались у складі місцевих протигрибкових засобів.

Ключові слова: гель з фунгіцидними властивостями, похідні целюлози, гідроксетилицелюлоза

KACHAN ROMAN, TOLKACHOVA ANASTASIA, KURIY IRYNA

Kyiv National University of Technology and Design

TECHNOLOGY OF CREATION OF POLYMER MATERIALS IN THE FORM WITH FUNGICIDAL PROPERTIES

Mycosis of the skin is a fungal disease that has been spreading rapidly recently. This is due to many factors: significant consumption of products with a high content of sugars, unreasonable intake of drugs with bactericidal properties, wearing clothes and shoes made of artificial materials that have unsatisfactory sanitary and hygienic properties. Mycosis of the feet has the property of further spreading to the nails. Mycosis of the feet is much easier to cure than mycosis of the nails - onychomycosis. Accordingly, when mycosis of the feet is detected, it is necessary to treat the feet and nails with an agent that will have a fungicidal effect on pathogenic fungi. Gels, creams, and ointments are most often used to treat mycosis of the skin of the feet. In terms of ease of use, gels are the most optimal form of the local remedy. When creating a polymer material in the form of a gel with fungicidal properties, active substances were used that were not previously used in antifungal agents. This minimizes the resistance of microflora to this agent. A cellulose derivative - hydroxyethyl cellulose - was used as a gelling agent. It provides high rheological and organoleptic properties. In order to promote the healing (scarring) of wounds caused by pathogens of mycosis, D-panthenol was used. It is necessary for the functioning of the epithelium. An increase in the need for this substance is observed in case of damage to the skin or other soft tissues of the body, and its deficiency can be replenished by local application of D-panthenol. Glycerin is used to moisturize the skin. The developed polymer agent in the form of a gel with fungicidal properties has the following composition: a mixture of four quaternary ammonium compounds (CA) - 0.1%; hydroxyethyl cellulose - 2.5%; glycerin - 1.0%; D-panthenol 75% in quantity - 1.2%; the water is prepared - the rest. It was established that this agent has pronounced fungicidal properties against the main pathogens of mycoses.

Key words: gel with fungicidal properties, cellulose derivatives, hydroxyethyl cellulose

Постановка проблеми

В нас час досить розповсюдженим захворюванням є мікоз стоп. Це грибкове захворювання, що вражає шкіру стоп та дуже часто переходить на нігті. Тому доцільним є створити засіб, який буде ефективним для лікування мікозів стоп та для профілактики мікозів стоп і оніхомікозу. Засіб з метою профілактики буде доцільно використовувати після можливого контакту з інфекцією. Наприклад, після відвідування місць з підвищеним ризиком контамінації грибною мікрофлорою (басейни, лазні і т.п.). З цієї метою слід розробити місцевий засіб, який буде зручно застосовувати та він не залишатиме мастких плям на одязі та взутті після його застосування.

Останнім часом гостро стоїть питання адаптації мікроорганізмів до засобів, які володіють антимікробною дією, у тому числі й фунгіцидною. Це пов'язано з тим, що через необґрунтоване та часте використання антимікробних засобів, у тому числі протигрибкових, до їх значної кількості з'являється резистентність у мікрофлорі. Як наслідок, вони втрачають свою активність. Для мінімізації резистентності мікрофлорі до створеного засобу необхідно використовувати активні речовини, які не входили до складу протигрибкових засобів. Також при створенні слід звернути увагу щоб він був активний щодо всіх основних груп збудників мікозів: дерматофітів, дріжджів та плісневих грибів.

Розроблений засіб повинен володіти не тільки вираженою фунгіцидною дією, але й мав здатність стимулювати загоювання ран, які утворюються внаслідок грибкового ураження шкіри. З цієї метою необхідно до складу засобу додати компоненти, що мають регенеруючу здатність.

Аналіз останніх досліджень

Мікози стоп розглядаються не лише як самостійне грибкове ураження шкіри ніг, але й як фактор подальшого інфікування нігтів – оніхомікоз. Грибкове ураження нігтів лікується дуже складно, тому краще його попередити. З цієї метою необхідний засіб для профілактики та лікування грибкових захворювань шкіри стоп та нігтів. У сучасній практиці досить часто для лікування мікозів стоп використовують системне

лікування. Воно ефективне, проте, може викликати побічну дію на організм людини. Крім цього, системні засоби не можна використовувати для профілактики. Тому є гостра потреба у створенні полімерного місцевого засобу, який би володів фунгіцидною дією та можливістю використання на стопах і нігтях.

Метою роботи є створення технології полімерного матеріалу фунгіцидними властивостями для застосування на стопах ніг та нігтях людини.

Виклад основного матеріалу

В наші дні стрімко поширюються мікози шкіри та нігтів, це пояснюється багатьма причинами: значне споживання продуктів з великим вмістом цукрів, необґрунтоване приймання лікарських препаратів з бактерицидними властивостями, носіння одягу та взуття зі штучних матеріалів, які мають незадовільні санітарно-гігієнічні властивості. Тому є тенденція до значного росту мікозів стоп з подальшим поширенням на нігті. Мікоз стоп набагато легше вилікувати ніж мікоз нігтів – оніхомікоз. Відповідно, при виявленні мікозу стоп необхідно оброблювати стопи та нігті засобом, який буде чинити фунгіцидний вплив на патогенні гриби. Для лікування мікозів шкіри стоп найчастіше використовують гелі, креми, мазі.

Креми є емульсією олії, диспергованої у воді або рідше, води диспергованої в маслі. Вони мають хороші зволожуючі та пом'якшувальні властивості; їхня здатність всмоктуватись у поверхневі шари шкіри та відносно високий вміст води, роблять їх косметично привабливими. Креми як правило, менш ефективні, ніж мазі, коли йдеться про гідратуючу здатність через короткий час контакту, а також не є кращим засобом для місцевої доставки ліків з тієї ж причини. Однак креми корисні на інтертригінозних ділянках тіла (наприклад, у пахвовій області), де мазі використовувати не можна. Проте креми не забезпечують оклюзійного ефекту, який надають мазі [1, 2].

З іншого боку, мазі зазвичай складаються з жирної гідрофобної основи, зазвичай білого м'якого парафіну, який утворює оклюзійний шар на шкірі. Мазі ефективні у посиленні через шкіру абсорбції активних речовин для місцевого застосування за рахунок збільшення гідратації через бар'єрні ділянки шкіри. Тривалий час контакту зазвичай робить їх кращим засобом для місцевої доставки ліків, включаючи комбінації протигрибкових кортикостероїдів. У порівнянні з кремами та гелями мазі, як правило, найменш розтікаються. Жирна природа мазей іноді може обмежувати дотримання пацієнтами режиму лікування і вони не завжди є косметично привабливими, особливо на шкірі з волоссям [1, 2].

Гелі, до яких відносяться й гідрогелі, зазвичай мають водну основу і складаються з прозорих ґрат органічних макромолекул. Вони мають тенденцію бути товстими та розріджуватися при контакті з теплою шкірою, створюючи приємні відчуття. Гелі висихають, утворюючи тонку плівку, яка не залишає плям і жирної текстури, а випаровування води з поверхні препарату створює охолоджуючий ефект, який може бути корисним для шкіри схильної до свербіння. Ці особливості роблять гелі одним із найбільш привабливих із косметичної точки зору засобів місцевого застосування. Гелі легко наносяться та змиваються. Вони особливо підходять для використання на жирних ділянках, багатих на шкірне сало, таких як обличчя, а також на волосистих ділянках тіла [1, 2].

Так як, бажано проводити обробку шкіри та нігтів одним препаратом, вибір був зупинений на розробці гелю з фунгіцидними властивостями. Це пояснюється тим, що креми та мазі є досить масткими і при нанесенні на ніготь погано будуть всмоктуватись, тривалий час залишатимуться на поверхні нігтя, а при одяганні шкарпеток або взуття вони будуть бруднити їх жировими плямами, які погано у подальшому виводяться при пранні.

Гель є двофазним еластичним колоїдним матеріалом, що складається з дисперсної рідини, включеної в тверду фазу. Рідина існує у структурі, що складається з твердого тіла, яке своєю чергою, використовує поверхневий натяг рідини, щоб не склеїться. Гелі готують охолодженням колоїдного розчину або швидкою реакцією з високою концентрацією реагентів у рідкій фазі [1]. Вони в медицині використовуються вже давно як для виробництва лікарських засобів різного фармакологічного призначення, так і як замітники біоматеріалів, що здатні сприяти регенерації або поліпшенню естетичних показників тканин [2].

Полімерні гелі містять розчинники у тривимірній структурі полімерних ланцюгів. Вони мають спорідненість із живими організмами, оскільки їхня структура аналогічна структурі клітин, позаклітинного матриксу та інших біоматеріалів, а сам живий організм можна розглядати як гідрогель. З цих причин полімерні гідрогелі активно досліджуються у якості полімерних біоматеріалів, що можна використовувати як матеріали для клітинного каркасу, систем доставки ліків або штучних органів і їх розробка привертає увагу з фундаментальної та прикладної точки зору [3].

Гелі в даний час представлені у вигляді різних складів, останні на відміну від рідких речовин або мазей, мають головну перевагу - вони залишаються стабільними на оброблюваній площі і довше опираються випаровуванню, щоб досягти свого ефекту, наприклад, деякі гелеві складі можна використовувати на слизових оболонках завдяки їх мукоадгезивним властивостям. Існують гелеві складі, корисні протимікробними властивостями, інші протизапальними та анестезуючими властивостями. Деякі складі також були запропоновані для прискорення загоєння ран або поліпшення гемостазу після ураження шкіри [4–6]. Таким чином, гелі виконують функцію носія і їм можна придати необхідні властивості.

Гелі, що володіють антимікробною дією діляться на спиртові та без спиртові. До складу спиртових засобів входить переважно етанол або ізопропанол чи їх суміш. Вони використовуються для обробки рук з метою деконтамінації або для обробки невеликих ран. Без спиртові гелі часто містять у своєму складі

хлоргексидин. Вони мають набагато ширше застосування, можуть бути використанні також на слизових оболонках. Крім активної речовини, гелі можуть містити пом'якшувальні речовини (наприклад, гліцерин) для зменшення сухості та подразнення шкіри. У якості гелеутворювача часто використовують похідні целюлози. Це пов'язано з високою безпечністю, невисокою вартістю та сумісністю з багатьма хімічними компонентами. Далеко не всі гелеутворювачі мають такі властивості. Тому при створенні гелю була звернута увага саме на гелеутворювачі на основі похідних целюлози: метилцелюлоза, гідроксиетилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза. При створенні гелів для лікування мікозів шкіри вибір був зупинений на гідроксиетилцелюлозі. Серед досліджених гелеутворювачів, саме вона володіє оптимальними органолептичними та реологічними властивостями у концентрації 2,5 %. Також гель для профілактики та лікування мікозів шкіри і нігтів потребує компонентів, які допомагають швидко відновлювати ураженні грибами ділянки шкіри. З цією метою пропонується використовувати д-пантенол 75 % у кількості – 1,2 %. Він є синтетичним похідним д-пантотенової кислоти, водорозчинного вітамінного комплексу В, який відіграє значну роль в обміні речовин (вуглеводів, білків та жирів). Цей вітамін необхідний для здійснення процесу ацетилювання при глікогенезі, вивільненні енергії з вуглеводів, синтезі та розщепленні жирних кислот, синтезі стеринів та стероїдних гормонів, ацетилхоліну та інших речовин. Пантотенова кислота необхідна для здійснення функцій епітелію. Підвищення потреби у цій речовині спостерігається при ушкодженнях шкірних покривів або інших м'яких тканин тіла, а її нестачу можна поповнити шляхом місцевого застосування д-пантенолу, який сприяє загоюванню (рубцюванню) ран. Низька молекулярна маса д-пантенолу, його гідрофільність та незначна полярність полегшують здатність до проникнення в усі шари шкіри.

Після створення основи гелю з фунгіцидними властивостями, актуальним є питання вибору активної речовини (АДР). У процесі вибору АДР керувались принципом застосування речовин, що раніше не використовувались у складі протигрибкових лікарських засобів. Це робили з метою мінімізації резистентності патогенних грибів до нового засобу.

Таблиця 1

Результати визначення фунгіцидної активності АДР методом дифузії в агар [2]

Концентрація АДР, %	<i>T. mentagrophytes</i>	<i>A. niger</i>	<i>C. albicans</i>
Зона інгібування в см			
Кетоконазол			
1,0	3,0	2,6	3,4
0,5	1,8	1,5	2,1
0,125	0,0	0,0	1,1
Суміш 4 ЧАС			
0,2	3,0	2,5	3,3
0,1	2,7	2,4	2,9
0,05	2,1	1,9	2,3
Дидецилдиметиламоній хлорид			
0,2	2,8	2,3	3,2
0,1	2,5	2,1	2,7
0,05	1,9	1,5	2,2
Третинний амін			
0,2	2,9	2,6	3,3
0,1	2,6	2,4	2,9
0,05	2,0	1,9	2,3
Полігексаметиленбігуанідин гідрохлорид			
0,2	2,3	1,9	3,4
0,1	1,6	1,2	3,0
0,05	1,3	0,0	2,5

З отриманих даних, бачимо, що найбільш вираженими фунгіцидними властивостями володіє суміш чотирьох четвертинноамонієвих сполук (ЧАС). Тому у якості АДР нового фунгіцидного гелю для лікування та профілактики мікозів шкіри і нігтів пропонується використовувати саме цю сполуку у кількості 0,1%.

За результатами дослідження було визначено такий найоптимальніший склад гелю з фунгіцидними властивостями: суміш чотирьох четвертинноамонієвих сполук (ЧАС) – 0,1%; гідроксиетилцелюлоза – 2,5 %; гліцерин – 1,0 %; Д-пантенол 75 % у кількості – 1,2 %; вода підготовлена – решта.

Створений новий засіб було досліджено на фунгіцидну активність щодо основних збудників мікозів. Результати наведені у таблиці 2.

Таблиця 2

Результати визначення фунгіцидної активності гелю методом дифузії в агар

T. mentagrophytes	A. niger	C. albicans
Зона інгібування в см		
2,8	2,4	3,2

З результатів таблиці 2, видно, що створений засіб (гель з фунгіцидними властивостями) володіє вираженою активністю щодо основних збудників мікозів.

Висновки

З результатів роботи встановлено актуальність створення засобу у формі гелю з фунгіцидними властивостями. Це пояснюється стрімким розповсюдженням мікозів стоп, які у подальшому можуть викликати мікози нігтів – оніхомікози. Даний засіб може бути використаний як для лікування мікозів стоп та початкового оніхомікозу, так і для їх профілактики після контакту з можливими збудниками мікозів. При створенні засобу врахували сучасні тенденції - у якості АДР було обрано сполуку, що не використовувалась у протигрибкових місцевих засобах, відповідно, мінімізували резистентність збудників мікозів до нового засобу. Також у складі засобу є речовина, що сприяє швидкому загоєнню шкіри стоп після ураження грибами і компонент, який зволожує шкіру. З отриманих результатів дослідження фунгіцидної дії створеного полімерного засобу у формі гелю встановлено, що він проявляє активність щодо основних груп збудників мікозів.

Література

1. Mayba J. N., Gooderham M. J. A guide to topical vehicle formulations. *Journal of Cutaneous Maedicine and Surgery*. 2018. 22. P. 207–212.
2. Barnes T. M., Mijaljica D., Townley J. P. Vehicles for drug delivery and cosmetic moisturizers. Review and comparison. *Pharmaceutics*. 2021. 13. P. 2012.
3. Guo Y., Bae J., Fang Z. Hydrogels and Hydrogel-Derived Materials for Energy and Water Sustainability. *Chem. Rev.* 2020. 120. P. 7642–7707.
4. Díaz D. D. Welcome to Gels. *An Interdisciplinary Open Access Journal for a Growing Scientific Community*. 2015. 1. P. 1–2.
5. Meto A., Colombar B., Sala A. Antimicrobial and antibiofilm efficacy of a copper/calcium hydroxide-based endodontic paste against *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Candida albicans*. *Dent. Mater. J.* 2019. 38. P. 591–603.
6. Albadr A. A., Coulter S. M., Porter S. L. Ultrashort Self-Assembling Peptide Hydrogel for the Treatment of Fungal Infections. *Gels*. 2018. 4. P. 48.
7. Normative and directive documents of the Ministry of Health of Ukraine. Ministry of Health of Ukraine. 2024. <https://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=8518>
8. Kachan R., Zakomoldina A., Yatsuta I. CREATION OF A POLYMER COMPOSITE WITH FUNGICIDAL PROPERTIES. *Herald of Khmelnytskyi National University*. 2023. Issue 4. P. 149–153.