

КАЧАН РОМАН

Київський національний університет технологій та дизайну

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

СТРАШНИЙ ВЛАДИСЛАВ

Київський національний університет технологій та дизайну

<https://orcid.org/0000-0002-9188-1821>e-mail: vladyslav.strashnyi@gmail.com

ВПЛИВ АКТИВНО-ДІЮЧИХ РЕЧОВИН НА ЕФЕКТИВНІСТЬ ПОЛІМЕРНИХ КОМПОЗИЦІЙНИХ МАТЕРІАЛІВ У ФОРМІ ЛАКУ З ФУНГІЦИДНОЮ ДІЄЮ

У роботі вивчалась ефективність фунгіцидної дії полімерного композиційного матеріалу у формі лаку після введення до основи фунгіцидних агентів. Встановлено, що всі варіанти лаку з фунгіцидними агентами, які не використовувались раніше у протигрибкових засобах, володіють більш вираженими фунгіцидними властивостями ніж контрольний зразок (відомий протигрибковий лак). Важливим елементом ефективності протигрибкових лаків є їх пролонгована фунгіцидна дія в часі. За результатами дослідження було доведено, що запропоновані варіанти лаків з фунгіцидним агентом (суміш чотирьох амонієвих солей) мають пролонговану фунгіцидну дію мінімум 11 діб.

Ключові слова: полімерний композиційний матеріал з фунгіцидними властивостями, лак, фунгіцидний агент, пролонгована фунгіцидна дія, суміш чотирьох амонієвих солей

KACHAN ROMAN, STRASHYI VLADYSLAV

Kyiv National University of Technology and Design

INFLUENCE OF ACTIVE SUBSTANCES ON THE EFFICIENCY OF POLYMER COMPOSITE MATERIALS IN THE FORM OF VARNISH WITH FUNGICIDAL ACTION

The paper studied the effectiveness of the fungicidal effect of the polymer composite material in the form of varnish after the introduction of fungicidal agents into the base. Fungicidal activity was determined using the agar diffusion method. The causative agents of onychomycosis were used as test microorganisms: *T. mentagrophytes*, *A. niger*, *C. albicans*. It was established that all variants of varnish with fungicidal agents, which were not previously used in antifungal agents, have more pronounced fungicidal properties than the control sample (known antifungal varnish). They were active against all main groups of onychomycosis pathogens. An important element of the effectiveness of antifungal varnishes is their prolonged fungicidal effect over time. Even if the varnish will have pronounced fungicidal properties, but this action will not be long-lasting, the tool will not be useful for the prevention and treatment of onychomycosis. Based on the results of the study, it was proved that the proposed variants of varnishes with a fungicidal agent (a mixture of four ammonium salts) have a prolonged fungicidal effect of at least 11 days. This is ensured by several factors: the mixture of four ammonium salts has a prolonged antimicrobial effect and the polymer composite material evenly diffuses the fungicidal agent. The work also determined another important element of the effectiveness of varnishes - the loss of the fungicidal effect of the polymer composite material due to the process of leaching of the active substance upon contact with water. It has been proven that the fungicidal agent does not wash out in significant quantities from the varnish during long-term contact with water. Thus, effective versions of varnishes with a fungicidal effect were obtained, which have a prolonged effect and the fungicidal agent is not washed away with water from this material.

Key words: polymer composite material with fungicidal properties, varnish, fungicidal agent, prolonged fungicidal effect, mixture of four ammonium salts

Постановка проблеми

Серед значної кількості протигрибкових лаків, не всі мають виражену фунгіцидну дію до широкого спектру грибів. Тому при створенні нових полімерних композиційних матеріалів у формі лаку звертали увагу на фунгіцидну дію щодо дерматофітів, дріжджеподібних грибів та плісневих грибів. Також важливим показником ефективності лаків з фунгіцидною дією є їх пролонгована фунгіцидна активність. Протигрибкова дія лаків, що не має пролонгованого ефекту, не зможе забезпечити ефективність даних полімерних композиційних матеріалів для профілактики та під час лікування оніхомікозів. Тому проводили дослідження пролонгованої фунгіцидної дії полімерних композиційних матеріалів. Ще однією проблемою ефективності лаків з фунгіцидними властивостями є втрата їх протигрибкової дії після відвідування басейну, приймання душу, миття посуду тощо. Це часто відбувається у результаті вимивання активно діючої речовини з основи лаку. Для забезпечення нормальної життєдіяльності без втрати ефективності лаку необхідно провести моделювання вивільнення активного компоненту у водне середовище

Аналіз останніх досліджень

На українському ринку лаків з протигрибковою дією представлені переважно закордонні виробники. Останнім часом з'явилося декілька засобів українського виробництва. У якості активно діючих компонентів використовують фунгіцидні агенти, які використовувались у інших формах протигрибкових засобів. Рекомендовано наносити лак на ніготь на 5–7 діб. А це повною мірою не може задовольнити всі вимоги до лаків з фунгіцидною дією. Так як, на ринку є косметичні лаки, що знаходяться на поверхні нігтя до 21 доби. Тому актуальним завданням є збільшення фунгіцидної дії лаків на понад 7 діб.

Метою роботи є надання полімерному композиційному матеріалу у формі лаку фунгіцидної активності щодо збудників оніхомікозу. Також забезпечити йому пролонговану фунгіцидну дію у часі.

Виклад основного матеріалу

При створенні полімерного композиційного матеріалу у формі лаку з фунгіцидною дією необхідно акцентувати увагу не тільки на основі, яка б відповідала багатьом критеріям (функціональність, ергономічність, естетичні властивості), але й використовувати такі фунгіцидні агенти, що забезпечують

високу ефективність щодо широкого спектру збудників оніхомікозів – мікозів нігтів. Для оптимального вибору активно діючих речовин при створенні лаку з фунгіцидною активністю слід проаналізувати, які саме збудники викликають оніхомікози. Вірний аналіз дозволить вибрати саме ті речовини, що ефективні проти цього спектру збудників. З результатів літературного огляду було встановлено: оніхомікоз може бути викликаний дерматофітами, недерматофітними пліснявими грибами і дріжджами [1–3]. В останній час частка плісневих грибів, як збудників оніхомікозів лише росте. Це пов'язано з нераціональним використанням антибіотиків, невірним харчуванням. Плісневі гриби є найбільш стійкими до дії фунгіцидних агентів. Найменш стійкими є дріжджеподібні гриби, дерматофіти знаходяться по стійкості посередині. Лак з фунгіцидними властивостями повинен бути активним щодо всієї мікрофлори, що викликає захворювання нігтів. Також викликом для багатьох препаратів з антимікробною дією є адаптація мікрофлори до них. Як наслідок, засоби ефективно не діють на збудників оніхомікозу. Тому при розробці лаку з фунгіцидними властивостями актуальним є використання активно діючих речовин, що не використовувались у протигрибкових засобах. Крім цього, дані речовини повинні бути безпечними і володіти певними пролонгованими властивостями. Тому було звернуто увагу на клас катіонактивних ПАР. Речовини, що відносяться до катіонактивних ПАР і володіють антимікробною дією мають 3-4 клас небезпеки. Це досить безпечні хімічні речовини. До вище згаданих речовин можна зарахувати: аміни, гуанідини та четвертинно-амонієві сполуки. Ці сполуки використовуються у складі дезінфікуючих засобів, вони показали себе як ефективні біоциди (бактерициди та фунгіциди). Третинні аміни володіють дуже широким спектром дії, ефективні щодо бактерій, мікобактерій туберкульозу, грибів, вірусів, бацил. Четвертинно-амонієві сполуки (ЧАС) ефективні щодо бактерій, грибів, мікобактерій туберкульозу, вірусів. Гуанідини дуже ефективні щодо бактерій, мають фунгіцидну дію у високих концентраціях, а в низьких концентраціях володіють фунгістатичною дією, ефективні щодо вірусів. Фунгіцидний лак в першу чергу повинен володіти фунгіцидною дією, але додатково бактерицидний ефект є корисною опцією, так як зустрічаються випадки змішаної етіології збудників оніхомікозів [4–6]. При виборі методу дослідження варто зупинитись на методі дифузії в агар. Цей метод найбільше моделює реальні умови дифузії активних речовин лаку до нігтю. У якості тестових культур були вибрані наступні: *T. mentagrophytes*, *A. niger*, *S. albicans*. З отриманих попередніх результатів встановлено, що вище вказані фунгіцидні агенти володіють вираженою протигрибковою дією. Тому ці речовини були додані до складу нових полімерних композиційних матеріалів.

Таблиця 1

Визначення фунгіцидної активності нових полімерних композиційних матеріалів та відомого протигрибкового лаку методом дифузії в агар

<i>T. mentagrophytes</i>	<i>A. niger</i>	<i>S. albicans</i>
Зона інгібування в см		
Відомий протигрибковий лак (контроль)		
2,0	1,5	2,4
Варіант 1. Нц – 15 %; Суміш 4 ЧАС – 0,2 %		
2,5	2,3	3,0
Варіант 2. Нц – 15 %; Дидецилдиметиламоній хлорид – 0,2 %		
2,3	2,1	2,8
Варіант 3. Нц – 15 %; Третинний амін – 0,2 %		
2,4	2,2	2,8
Варіант 4. Нц – 15 %; Полігексаметиленбігуанід гідрохлорид – 0,2 %		
1,8	1,5	2,9
Варіант 5. Нц – 15 %; Бфн-1 – 0,5%; Суміш 4 ЧАС – 0,2 %		
2,5	2,3	3,0
Варіант 6. Нц – 15 %; Бфн-1 – 0,5 %; Дидецилдиметиламоній хл – 0,2 %		
2,3	2,1	2,8
Варіант 7. Нц – 15 %; Бфн-1 – 0,5 %; Третинний амін – 0,2 %		
2,5	2,2	2,9
Варіант 8. Нц – 15 %; Бфн-1 – 0,5 %; ПГМБГ – 0,2 %		
2,2	1,7	2,9
Варіант 9. АС – 14 %; Суміш 4 ЧАС – 0, 2%		
2,2	1,8	2,4
Варіант 10. АС – 14 %; Дидецилдиметиламоній хлорид – 0,2 %		
2,3	1,7	2,3
Варіант 11. АС – 14 %; Третинний амін – 0,2%		
2,3	1,8	2,4
Варіант 12. АС – 14 %; ПГМБГ – 0,2%		
2,0	1,5	2,4

Примітка: НЦ – нітроцелюлоза, Бфн 1 – бензофенон -1; ПГМБГ – полігексаметиленбігуанідин; АС – акрилат сополімер

З таблиці 1 видно, що всі варіанти нових полімерних матеріалів володіють більш вираженими фунгіцидними властивостями ніж відомий лак. Таким чином, бачимо ефективність нових полімерних матеріалів з фунгіцидними властивостями щодо основних збудників оніхомікозу. Але для ефективності такого засобу лише фунгіцидної дії недостатньо. Необхідна пролонгована фунгіцидна дія. Так як, одна з переваг лаку з фунгіцидною дією перед іншими формами у тому, що він знаходиться на поверхні тривалий час від 5-21 доби і, відповідно, повинен цей час чинити фунгіцидний ефект за допомогою контрольованої дифузії фунгіцидного агенту до нігтя.

Наступним кроком досліджень було визначення пролонгованого фунгіцидного ефекту. Для цього на носій наносився полімерний матеріал, далі носій з матеріалом клали на поживне середовище, що було інфіковано тест-культурами грибів. Через 3, 5, 7, 9, 11 діб носій виймали, враховували зону інгібування та повертали на свіжоприготовлене інфіковане поживне середовище. Для цього у якості моделі було обрано 3 полімерних композиційні матеріали та один фунгіцидний агент.

Таблиця 2.

Пролонгована фунгіцидна дія полімерних композиційних матеріалів			
Фунгіцидна дія після, діб	T. mentagrophytes	A. niger	C. albicans
Зона інгібування в см			
Нітроцелюлоза – 15 %; Триацетин – 1,2 %; Бутилацетат – 5,7%; Етилацетат – 17,2 %; Карбамід – 7,0 %; Суміш 4 ЧАС – 0,2 %; Етанол абсолютний до 100			
3	2,4	2,2	2,8
5	2,2	2,0	2,5
7	1,8	1,6	2,0
9	1,6	1,4	1,8
11	1,5	1,3	1,7
Нітроцелюлоза – 15 %; Триацетин – 1,2 %; Бутилацетат – 5,7 %; Етилацетат – 17,2 %; Бензофенон 1 – 0,5 %; Карбамід – 7,0 %; Суміш 4 ЧАС – 0,2 %; Етанол абсолютний до 100			
3	2,4	2,2	2,8
5	2,2	2,0	2,5
7	1,8	1,6	2,0
9	1,6	1,4	1,8
11	1,5	1,3	1,7
Акрилат сополімер – 14 %; Ізопропанол – 40 %; Бутилацетат – 21,8 %; Диметикон (Polydimethylsiloxane) – 12 %; Карбамід – 7,0 %; Суміш 4 ЧАС – 0,2 %; Мікрокристалічний парафін – 3,0 %; Hydroxycyclohexyl phenyl ketone – 1,0 %			
3	2,1	1,7	2,3
5	2,1	1,7	2,3
7	2,1	1,7	2,3
9	2,0	1,6	2,2
11	2,0	1,6	2,2

Як бачимо з результатів дослідження, навіть після 11 діб застосування, полімерний матеріал володіє фунгіцидними властивостями. Це дає можливість ефективно використовувати 2 види лаків з фунгіцидними властивостями: перший - на основі нітроцелюлози, другий - на основі акрилат сополімеру з фунгіцидним агентом на основі суміші 4 ЧАСів. На основі нітроцелюлози лаки знаходяться на нігті 5-7 діб, а на основі акрилат сополімеру до 21 доби. Таким чином, протягом повного терміну носіння лаку на нігті буде зберігатись його фунгіцидна дія. Як результат, не потрібно наносити лікарський засіб мінімум декілька раз на день, а достатньо використовувати лак у звичайному режимі косметичного лаку для нігтів. Це забезпечує комфорт та ефективність при використанні їх.

Одним з важливих критеріїв вибору полімерного матеріалу (у формі лаку) з фунгіцидними властивостями для профілактики та лікування оніхомікозу є незмиваемість його з нігтю тривалий час після різноманітних активностей (миття рук, миття посуду, приймання ванни або душу тощо). Тому було змодельовано процес різноманітних активностей із використанням води. Для цього лак наносився на носій, після повного висихання починали дослідження. Занурювали носій 3 раз в день по 25 с у ємність з водою 3 класу. Термін дослідження – 11 діб. Після закінчення дослідження визначали фунгіцидну активність лаку та наявність ЧАС у воді, в якій занурювали носій з лаком. Результати дослідження наведені в таблиці 3.

З таблиці 3 видно, що після занурювання носія з полімерним матеріалом у воду 3 класу є незначна втрата фунгіцидної активності, це дозволяє використовувати ефективно засіб протягом 11 діб.

Також було встановлено, що після серії занурень носія з фунгіцидним лаком у воду протягом 11 діб, у цій воді не було виявлено наявності ЧАС.

Фунгіцидна активність полімерних композиційних матеріалів у формі лаків після моделювання вивільнення активного компоненту у водне середовище

Фунгіцидна дія після, діб	<i>T. mentagrophytes</i>	<i>A. niger</i>	<i>C. albicans</i>
Зона інгібування в см			
Нітроцелюлоза – 15 %; Триацетин – 1,2 %; Бутилацетат – 5,7 %; Етилацетат – 17,2 %; Карбамід – 7,0 %; Суміш 4 ЧАС – 0,2 %; Етанол абсолютний до 100			
3	2,3	2,1	2,6
5	2,1	1,9	2,5
7	1,7	1,6	2,0
9	1,5	1,4	1,7
11	1,4	1,3	1,6
Нітроцелюлоза – 15 %; Триацетин – 1,2 %; Бутилацетат – 5,7 %; Етилацетат – 17,2 %; Бензофенон 1 – 0,5 %; Карбамід – 7,0 %; Суміш 4 ЧАС – 0,2 %; Етанол абсолютний до 100			
3	2,3	2,1	2,6
5	2,1	1,9	2,5
7	1,7	1,6	2,0
9	1,5	1,4	1,7
11	1,4	1,3	1,6
Акрилат сополімер – 14 %; Ізопропанол – 40%; Бутилацетат – 21,8 %; Диметикон (Polydimethylsiloxane) – 12 %; Карбамід – 7,0 %; Суміш 4 ЧАС – 0,2 %; Мікрокристалічний парафін – 3,0 %; Hydroxycyclohexyl phenyl ketone – 1,0 %			
3	2,1	1,7	2,3
5	2,1	1,7	2,3
7	1,8	1,6	2,0
9	1,7	1,5	1,9
11	1,6	1,4	2,0

Висновок

Важливим критерієм ефективності лаку з фунгіцидною дією є саме протигрибкова активність. Тому були проведенні дослідження з визначення фунгіцидної активності даного лаку. На першому етапі, до основ створених полімерних композиційних матеріалів були додані агенти, які володіють фунгіцидною дією. Встановлено, що всі запропоновані варіанти лаків володіють більш вираженою активністю ніж контрольний зразок (відомий протигрибковий лак). У подальшому проведено вивчення пролонгованої фунгіцидної дії. З його результатів визначено – всі дослідженні варіанти лаків володіють пролонгованою фунгіцидною дією мінімум 11 діб. Це дає підстави для застосування лаків з фунгіцидною дією у звичайних режимах косметичних лаків, при цьому фунгіцидна активність буде зберігатись на поверхні нігтю тривалий час. Також важливим елементом якості та ефективності лаку з фунгіцидною дією є можливість вести нормальну життєдіяльність: приймати душ, мити посуд, відвідувати басейн, при цьому фунгіцидний агент не повинен вимиватись у водному середовищі. У результаті проведених досліджень встановлено, що після багатократних занурень носія з лаком у воду, фунгіцидна його дія зберігається. Таким чином, отримано багато варіантів лаку з тривалою фунгіцидною дією. Після нанесення на ніготь даного лаку, людина може не турбуватись про втрату ефективності після відвідування басейну, приймання душу, миття посуду тощо.

References

1. Queller J., Bhatia N. The dermatologist's approach to onychomycosis. J. Fungi. 2015. № 1. P. 173–184.
2. Hirose M., Noguchi H., Yaguchi T. Onychomycosis caused by *Aspergillus subramaniani*. J. Dermatol. 2018. № 45. P. 1362–1366.
3. Moreno G., Arenas R. Other fungi causing onychomycosis. Clin. Dermatol. 2010. № 28. P. 160–163.
4. Zane L., Chanda S., Coronado D., Del Rosso J. Antifungal agents for onychomycosis: New treatment strategies to improve safety. Dermatol. Online J. 2016.
5. Krasaeath R., Elizondo J. Topical antifungals for treatment of onychomycosis. Am. Fam. Physician. 2016. № 94. P. 734.
6. Lipner S., Scher R. Treatment and prevention of recurrence. J. Am. Acad. Dermatol. 2019. № 80. P. 853–867.