

КАЧАН РОМАН

Київський національний університет технологій та дизайну

ORCID ID: [0000-0001-7974-2784](https://orcid.org/0000-0001-7974-2784)e-mail: kachanr@gmail.com

ЗАКОМОЛДІНА АЛІНА

Київський національний університет технологій та дизайну

e-mail: zakomoldina.alina@ukr.net

ЯЦУТА ІННА

Київський національний університет технологій та дизайну

e-mail: Asusups657@gmail.com

СТВОРЕННЯ ПОЛІМЕРНОГО КОМПОЗИЦІЙНОГО ЗАСОБУ З ФУНГІЦИДНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ

В роботі доведено актуальність створення полімерного композиційного матеріалу у формі лаку з фунгіцидними властивостями. Отримання нового вітчизняного засобу у формі лаку дозволить вирішити важливе питання – наявність доступного вітчизняного полімерного композиційного матеріалу з фунгіцидними властивостями (виріб медичного призначення), який можна використовувати для профілактики і лікування оніхомікозів.

Ключові слова: полімерний композиційний матеріал з фунгіцидними властивостями, лак, нітроцелюлоза, оніхомікоз

KACHAN ROMAN, ZAKOMOLDINA ALINA, YATSUTA INNA

Kyiv National University of Technology and Design

CREATION OF A POLYMER COMPOSITE WITH FUNGICIDAL PROPERTIES

The paper proves the relevance of creating a polymer composite material in the form of varnish with fungicidal properties. Obtaining a new domestic agent in the form of a varnish will allow solving an important issue – the availability of an available domestic polymeric composite material with fungicidal properties (medical product), which can be used for the prevention and treatment of onychomycosis. In addition, this work considers the use as active substances of a new polymer composite agent with fungicidal properties of only substances that were not used in antifungal agents. This will minimize the resistance of onychomycosis pathogens to the new agent. The composition of the polymer agent was substantiated, so nitrocellulose was used as a base, which creates a layer of varnish on the surface that remains resistant to the action of water for a long time. Ethyl acetate is responsible for the speed of drying and film formation, butyl acetate for ensuring even distribution of varnish on the surface of the nail. Ethyl alcohol, which is a good solvent, was added in small concentrations to sharply reduce the explosive and flammable properties of nitrocellulose in the created composition. Ethyl alcohol is also a good preservative. To give the formed polymer flexibility, the ability to resist stretching during operation, the plasticizer triacetin, which is an ester of glycerin and acetic acid, known as food additive E1518, was chosen. Triacetin is an excipient in the production of pharmaceutical products, where it is used as a moisturizing agent and plasticizer. An important aspect in the creation of a polymer product for the prevention and treatment of onychomycosis is the presence of substances that loosen and soften the nail plate of the nail. This will help clean the affected and dead areas from the nail, helping the diffusion of active substance to the deeper layers of the nail and its general therapy. Urea is a substance included in the WHO list of essential medicines, which contains the most effective and safe medicines. The peculiarity of urea is the small size of its molecules, thanks to which it can be an agent-conductor of the necessary substances into the deep layers of the nail.

Keywords: polymer composite material with fungicidal properties, varnish, nitrocellulose, onychomycosis

Постановка проблеми

Створення технології полімерних композиційних матеріалів з фунгіцидними властивостями в наш час є дуже актуальним питанням, яке потребує реалізації. Це пояснюється великим поширенням оніхомікозу. Оніхомікоз – найбільш поширене захворювання нігтів. Поширеність оніхомікозу сягає третини населення, а в певних групах населення ще значно вища, наприклад, у пацієнтів, хворих цукровим діабетом, у людей з ослабленим імунітетом та літніх людей.

Основна частина нігтя людини складається з альфа кератину – натурального полімеру, який потенційно може бути сумісним з іншими полімерами. А при лікуванні та профілактиці мікозу нігтя сумісність – дуже важливий елемент. Це пояснюється тривалим терміном лікування оніхомікозу. Також важливим компонентом при лікуванні грибкового ураження шкіри є потреба в незмивному полімері з фунгіцидними властивостями. Створення полімерного композиційного матеріалу з вище вказаними властивостями є важливим питанням не лише для лікування хворих на оніхомікоз, але й профілактики великої групи населення – груп ризику. До цих груп відносяться люди, що часто відвідують басейни, сауни, хворі на цукровий діабет тощо.

Поява резистентних грибкових інфекцій зростає, посилюючи і без того складну ситуацію з їх лікуванням, котра і до того ускладнювалась низкою факторів, зокрема проблемою токсичності, особливо при лікуванні пацієнтів з іншими супутніми інфекціями. Тому при створенні технології полімерного

композиційного матеріалу з фунгіцидними властивостями враховували і резистентність збудників оніхомікозу до великої кількості активно-діючих речовин (АДР), що входять до складу багатьох протигрибкових засобів.

Аналіз останніх досліджень

На сьогоднішній день сучасні методи лікування оніхомікозу включають терапію пероральними і місцевими протигрибковими препаратами, окремо або у комбінації. Місцева протигрибкова терапія має мінімальні побічні ефекти, хоча й в певній мірі менш ефективна ніж пероральна терапія через погане проникнення в нігті. Таким чином, існує потреба у вивченні більш ефективних методів лікування оніхомікозу, які є більш безпечними і ефективними. Створення ефективного місцевого протигрибкового засобу могло б задовольнити важливу невирішену медичну потребу. Одним з основних підходів є введення полімерів у склад місцевих лікарських засобів: гелі, креми, лаки тощо.

Метою роботи є створення технології полімерних композиційних матеріалів з прогнозованими фунгіцидними властивостями.

Виклад основного матеріалу

Гарним рішенням може стати розробка місцевого засобу на основі полімерних композиційних матеріалів з фунгіцидною дією у формі лаку для нігтів. З літературних даних відомо, що протигрибкова АДР краще проникає у нігтьову пластину ніж з традиційних лікарських засобів. Лак для нігтів в якості протигрибкового препарату найбільш підходить для лікування власне оніхомікозу, у порівнянні з іншими формами місцевих засобів, які частіше використовуються при лікуванні інших грибових інфекцій шкіри. Також засіб з полімерних композиційних матеріалів з фунгіцидною дією у формі лаку для нігтів може мати пролонгований фунгіцидний ефект, що є дуже важливим при лікуванні оніхомікозу [7].

Маркетингові дослідження фармацевтичного ринку України протигрибкових лікарських засобів свідчать, що більшу частку асортименту лікарських препаратів займають лікарські засоби у формі кремів, розчинів, мазей і таблеток (рис. 1).

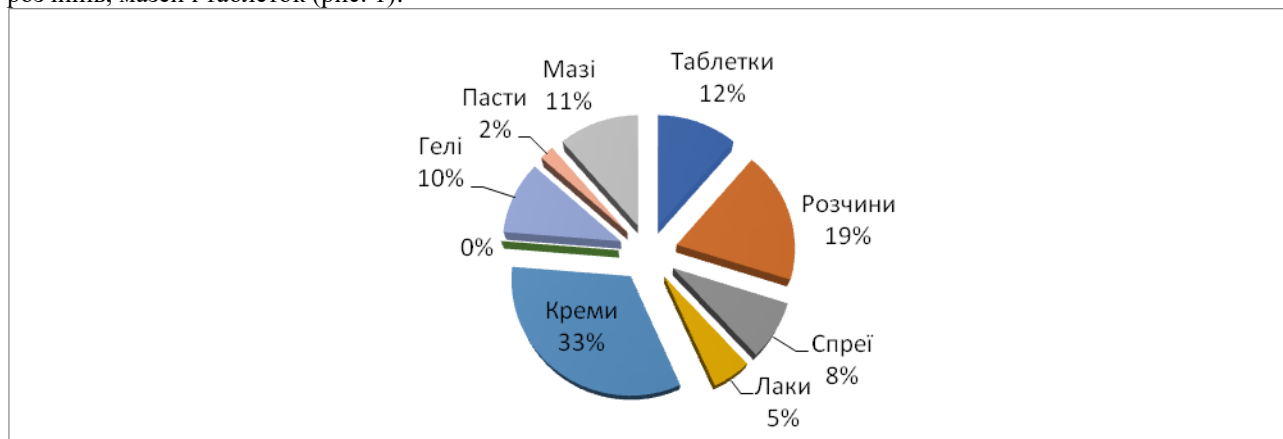


Рис. 1. Діаграма розподілу ринку фунгіцидних препаратів за лікарською формою

Лише 5 % ринку протигрибкових препаратів займають лаки. Це вказує на актуальність створення полімерного препарату з фунгіцидними властивостями. Лак – це форма, що призначена для нанесення на нігті пальців рук, а також ніг. Будь який типовий сучасний лак містить чотири основних типи інгредієнтів: полімер, розчинник, пластифікатор та активний фармацевтичний інгредієнт. Після нанесення лаку активний фармацевтичний інгредієнт проникає в нігтьову пластину і далі в нігтьове ложе, де починає свою дію. Перевагою лаків є універсальність їх застосування та легкість нанесення, що сумується з гарним захистом ураженої ділянки від чинників навколишнього середовища. Місцева терапія дозволяє створювати на поверхні нігтя дуже високі концентрації протигрибкового препарату. Такі концентрації, фунгіцидні для більшості збудників оніхомікозу, неможливо створити при системному призначенні, оскільки це було б пов'язане з токсичною дією на організм хворого. При місцевому нанесенні препарат не всмоктується в системний кровоток, тому таке лікування більш безпечне. Головна перевага місцевої терапії – відсутність побічних і токсичних ефектів, які спостерігаються при застосуванні системних препаратів. Недоліком місцевої терапії є те, що при нанесенні препарату на поверхню нігтя він не завжди досягає збудника – грибка, розташованого в нігтьовому ложі і тим більше в матриксі. Твердий шар кератину і компактна структура нігтьової пластинки виступають в якості бар'єру для дифузії лікарських засобів через нігтьову пластину. Концентрація місцевого препарату може впасти в 1000 разів від зовнішньої до внутрішньої поверхні. Гідрофільний характер нігтьової пластинки також виключає абсорбцію більшості ліпофільних молекул з високою молекулярною масою, щоб підвести препарат до зараженого нігтьового ложа при явищах гіперкератозу, вдаються до допоміжних засобів – кератолітиків, видалення нігтьової пластинки, чищення ложа. Місцеві протигрибкові препарати містять високі концентрації діючих речовин, активних проти грибів – збудників оніхомікозу. Однак ці високі концентрації створюються тільки на поверхні нігтьової пластинки,

а вглиб, до нігтьового ложа, де розташовані найбільш життєздатні гриби, фунгіциди не завжди проникають в ефективних концентраціях [4, 5]. Крім того, більшість звичай використовуваних складів не адаптовані спеціально для нігтів, оскільки вони легко видаляються тертям або миттям. Щоб подолати ці бар'єри, можна вибрати доставку ліків через нігтьову пластину. Існують два рішення цієї проблеми. Традиційний підхід – використання допоміжних засобів, що дозволяють видалити уражені рогові структури нігтя. При цьому оголюється нігтьове ложе, що містить збудники. Цей підхід дуже ефективний, але не завжди прийнятний для пацієнта, займає багато часу. Альтернативним рішенням може бути застосування лікувальних лаків для нігтів. Ця форма краще, ніж у традиційних препаратів, дозволяє лікарській речовині проникати крізь нігтьову пластинку. Саме ця форма протигрибкового препарату найбільш підходить для лікування власне оніхомікозу, решта протигрибкових препаратів частіше використовують при лікуванні інших грибкових інфекцій шкіри. Плівка лаку, застигаючи на поверхні нігтя, перешкоджає випаровуванню препарату з нігтя, таким чином концентруючи препарат на поверхні нігтя і створює бар'єр для інфекції. Ця плівка потім діє, як лікарське депо, збільшуючи гідратацію нігтя, підсилює дифузю лікарського засобу. Головна перевага сучасних лаків, використовуваних в лікуванні оніхомікозів, полягає в тому, що їх можна наносити на нігтьову пластину без видалення її. Решта препаратів не можуть проникати через нігтьову пластину, що вимагає її попереднього видалення або принаймні значного стоншування. Діючі фунгіциди, що входять до складу лаків, надовго затримуються в нігтях після нанесення, ефективні концентрації зберігаються в нігті протягом принаймні 7 діб. Це дозволяє наносити лаки один або два рази на тиждень. Якість лаку для нігтів визначається сукупністю фізико-хімічних та споживчих властивостей, сукупністю фізико-хімічних та споживчих властивостей. Лак для нігтів вкриває уражену ділянку нігтьової пластини шаром полімеру, надає естетичний зовнішній вигляд, виконує гігієнічні функції та має психологічне значення [1, 4].

Основні властивості лаку для нігтів виражаються у таких характеристиках: швидкість висихання, щільність, вкриваюча здатність, запах, колір, проникаюча здатність. Усі перераховані характеристики залежать від складових компонентів, що входять до складу виробу медичного призначення.

Для основи майбутнього модельного лікарського засобу місцевого застосування у формі лаку для нігтів було обрано наступні компоненти:

в якості основи рекомендується нітроцелюлоза (нітрат целюлози) як полімер напівсинтетичного походження, що добре поєднується з живими тканинами організму. Для надання утвореному полімеру гнучкості, здатності протистояти розтягненню при експлуатації обрано пластифікатор триацетин, що є ефіром гліцерину та оцтової кислоти, відомий, як харчова добавка E1518. Триацетин є ексципієнтом при виробництві фармацевтичної продукції, де використовується як зволожуючий агент та пластифікатор.

Для розчинення було вирішено використовувати суміш розчинників: Етилацетат відповідає за швидкість висихання та формування плівки, бутилацетат для забезпечення рівного розподілу лаку по поверхні нігтя. Етиловий спирт, що є гарним розчинником, додано в малих концентраціях для різкого зниження вибухо- і вогнебезпечних властивостей нітроцелюлози у створеній фармацевтичній композиції. Також етиловий спирт є гарним консервантом.

Лакові покриття твердіють не за допомогою полімеризації, але завдяки випаровуванню розчинників, які входять до їх складу. Саме вони виконують роль носіїв всіх інгредієнтів лаку. Також їх вміст визначає здатність лаку бути якісно нанесеним на нігті. Комбінація декількох видів розчинників дає оптимальний час висихання лаку на нігтях. Також ще одним важливим питанням для лаків з фунгіцидними властивостями є логістика АДР. Так як, з полімерної структури АДР дуже погано дифундує у ніготь. З метою забезпечення легкого транспорту їх до глибоких шарів нігтю рекомендуються додавати до складу полімерного засобу речовину-провідника.

Крім того, важливим аспектом при створенні полімерного засобу для профілактики та лікування оніхомікозів є наявність речовин, які розпушують та пом'якшують нігтьову пластину нігтя. Це допоможе очистити з нігтя ураженні та відмерлі ділянки, допомагаючи дифузії АДР до глибоких шарів нігтя і загальній його терапії. Карбамід – речовина, що занесена в перелік основних лікарських засобів ВОЗ, який містить найбільш ефективні та безпечні лікарські засоби. Особливість сечовини є в маленьких розмірах її молекул, завдяки чому вона може бути агентом-провідником потрібних речовин в глибокі шари нігтя. Крім цих властивостей, карбамід розпушує та пом'якшує нігтьову пластину нігтя. Допомогає очистити з нігтя уражені та відмерлі ділянки, підсилюючи дифузії АФІ до глибоких шарів нігтя і загальній його терапії. Покращує ріст та регенерацію нігтьової пластини [1–3].

Після створення основи лаку для нігтів необхідно додати йому функціональних властивостей завдяки введенню активно-діючих речовин (АДР), що володіють фунгіцидними властивостями.

В рамках даної роботи виділено такі групи місцевих протигрибкових АДР, табл. 1.

За даними Державного реєстру України станом на 01.04.2020 р., асортимент протигрибкових лікарських засобів представлений 90 торговельними найменуваннями. Згідно зі структурою асортименту ЛЗ за АТС-класифікацією найбільш насиченим є сегмент клотримазолу, який налічує 15 лікарських препаратів. Друге місце за кількістю препаратів, представлених на вітчизняному фармацевтичному ринку, дає групу кетоконазолу – 14 торговельних найменувань; третє – група аморолфіну – 11 лікарських засобів. Питома вага лікарських препаратів, зазначених у трьох групах, становить 44,6% від загального асортименту ЛЗ протигрибкової дії.

Таблиця 1

Структура протигрибкових АДР

Назва АДР	Кількість найменувань за торговельною назвою	Частка у загальній кількості, %
D 01A – Протигрибкові препарати для місцевого застосування		
D01A A01 Ністатин	1	1,1
D01A A02 Натаміцин	4	4,4
D01A C01 Клотримазол	15	16,7
D01A E15 Аморолфін	11	12,2
D01A C02 Міконазол	2	2,2
D01A C03 Еконазол	1	1,1
D01A C05 Ізоконазол	1	1,1
D01A C08 Кетоконазол	14	15,7
D01A C10 Біфоназол	3	3,3
D01A C12 Фентиконазол	5	5,7
D01A C13 Омоконазол	3	3,3
D01A C14 Сертаконазол	3	3,3
D01A C15 Флуконазол	1	1,1
D01A C55 Ізоконазол, комбінації	1	1,1
D01A C60 Біфоназол, комбінації	3	3,3

Ці активно-діючі речовини досить широко та тривалий час використовуються в медицині у протигрибкових засобах. Як результат, через резистентність значна втрата ефективності. Тому необхідно змінити підхід до використання АДР, використовувати останні, які не мали практики використання у протигрибкових засобах. Це дасть можливість отримати засоби, до яких не буде резистентності у збудників оніхомікозів.

Таблиця 2

Результати визначення фунгіцидної активності АДР методом дифузії в агар

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
Трегінний 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 таблиці 2 видно, що запропоновані АДР володіють більш вираженими фунгіцидними властивостями ніж широковідомий кетоконазол. Тому, при створенні нових полімерних композиційних матеріалів з фунгіцидними властивостями було запропоновано ввести у якості фунгіцидного агента АДР, які не мали значного застосування у протигрибкових препаратах.

Висновки

За результатами роботи було встановлено актуальність створення полімерного композиційного матеріалу у формі лаку з фунгіцидними властивостями. Даний матеріал може використовуватись як для профілактики, так і для комплексного лікування оніхомікозу. Вибір матеріалу пояснюється тим, що лак на основі нітроцелюлози може тривалий час знаходитись на поверхні нігтя і дифундувати АДР до нігтя. Для допомоги дифузії у глибокі шари нігтя пропонується використати карбамід. З метою мінімізації

резистентності збудників оніхомікозу пропонується використовувати АДР у полімерному композиційному матеріалі, які не використовувались раніше у протигрибкових засобах. Було встановлено, що всі запропоновані АДР володіють більш вираженими фунгіцидними властивостями ніж широковідомий кетоконазол. Це дає підстави використовувати запропоновані АДР при створенні полімерного композиційного матеріалу з фунгіцидними властивостями.

Література

1. Баран Р. Актуальні протигрибкові препарати для лікування оніхомікозу: огляд сучасних стратегій монотерапії та комбінованої терапії / Р. Баран, А. Каоухов // Журнал Європейської академії дерматології і венерології. – 2005. – С. 21–29.
2. Лоо Д. С. Оніхомікоз у людей похилого віку / Д. С. Лоо // Варіанти медикаментозного лікування. Препарати Старіння. – 2007. – С. 293–302.
3. Паус Р. Біологія волосся і нігтів / Р. Паус, С. Пекер, Д. Сундберг. – Сент-Луїс : Мосбі Елсілвер, 2007. – 1234 с.
4. Хімічні та фізичні стратегії місцевого лікування оніхомікозу / Т. Анджело, Л. Боргеті-Кардосо, Г. Гельфузо // Журнал Медична мікологія. – 2017. – № 55. – С. 461–475.
5. Томас Д. Оніхомікоз нігтів на ногах: важливий глобальний тягар захворювання / Д. Томас, Г. Якобсон, Ч. Нарковіц // Журнал Клінічна фармакологія та терапія. – 2010. – С. 497–519.
6. Франц Т. Й. Всмоктування аморолфіну через ніготь людини / Т. Й. Франц // Дерматологія. – 1992. – № 184. – С. 18–20.
7. Штутген Г. Біодоступність, проникнення місцево застосованих протигрибкових засобів у шкіру та нігті / Г. Штутген, Е. Бауер // Журнал Мікози. – 1982. – № 25. – С. 74–80.

References

1. Baran R. Aktualni protyhyrbkovi preparaty dlia likuvannia onikhomikozu: ohliad suchasnykh stratehii monoterapii ta kombinovanoi terapii / R. Baran, A. Kaoukhov // Zhurnal Yevropeiskoi akademii dermatolohii i venerolohii. – 2005. – S. 21–29.
2. Loo D. S. Onikhomikoz u liudei pokhyloho viku / D. S. Loo // Varianty medykamentoznoho likuvannia. Preparaty Starinnia. – 2007. – S. 293–302.
3. Paus R. Biolohiia volossia i nihtiv / R. Paus, S. Peker, D. Sundberh. – Sent-Luis : Mosbi Elsilver, 2007. – 1234 s.
4. Khimichni ta fizychni stratehii mistsevoho likuvannia onikhomikozu / T. Andzhelo, L. Borheti-Kardoso, H. Helfuzo // Zhurnal Medychna mikolohiia. – 2017. – № 55. – S. 461–475.
5. Tomas D. Onikhomikoz nihtiv na nohakh: vazhlyvyi hlobalnyi tiahhar zakhvoriuvannia / D. Tomas, H. Yakobson, Ch. Narkovits // Zhurnal Klinichna farmakolohiia ta terapiia. – 2010. – S. 497–519.
6. Frants T. Y. Vsmoktuvannia amorolfinu cherez nihot liudyny / T. Y. Frants // Dermatolohiia. – 1992. – № 184. – S. 18–20.
7. Shtuthen H. Biodostupnist, pronyknennia mistsevo zastosovanykh protyhyrbkovykh zasobiv u shkiru ta nihti / H. Shtuthen, E. Bauer // Zhurnal Mikozy. – 1982. – № 25. – S. 74–80.