

КАЧАН РОМАН

Київський національний університет технологій та дизайну

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

КУРНОСОВ ДМИТРО

Київський національний університет технологій та дизайну

e-mail: mr.dimonchikzz@gmail.com

ПРИНА ЖОВНІР

Київський національний університет технологій та дизайну

e-mail: 89irasahno@gmail.com

СТВОРЕННЯ ПОЛІМЕРНОГО ЗАСОБУ У ФОРМІ КРЕМУ З ФУНГІЦИДНОЮ ДІЄЮ

У роботі показана доцільність створення полімерного композиційного матеріалу у формі крему з фунгіцидними властивостями. Це дозволить отримати засіб, який буде поєднувати декілька властивостей – ранозагоювальну та фунгіцидну. Такі властивості є дуже цінними при лікуванні грибкових інфекцій шкіри. З метою мінімізації резистентності збудників та підвищення ефективності засобу у якості активуючих речовин досліджували фунгіцидні агенти, які широко не застосовуються у протигрибкових засобах. Також у складі засобу використано компоненти, що зволожують шкіру та володіють регенеруючими властивостями.

Ключові слова: крем з фунгіцидною дією, регенеруючі властивості, пантенол.

KACHAN ROMAN, DMITRY KURNOSOV, IRYNA ZHOVNIR

Kyiv National University of Technology and Design

CREATION OF A POLYMER TOOL IN THE FORM OF A FUNGICIDAL CREAM

The paper shows the expediency of creating a polymer composite material in the form of a cream with fungicidal properties. This will allow you to get a product that will combine several properties - wound-healing and fungicidal. Such properties are very valuable in the treatment of fungal skin infections

Nowadays, there is a rapid spread of various types of mycoses. Mycosis of the skin is no exception. They are mainly caused by pathogenic fungi. At first, there may be small red spots and slight itching locally, if left untreated, mycosis spreads to the entire skin of the body and nails. On the skin, causative agents of mycosis form wounds over time. As a result, the patient loses quality of life. In addition, mycoses can also spread to other organs. Treatment of mycosis of the skin with systemic drugs is an effective method, but it can cause a toxic effect on the patient's body. Therefore, it is important to create local remedies that can be used in the treatment of this disease. Most often, the following forms of local remedies are used for the treatment of mycosis of the skin: creams, ointments, solutions. Cream is the optimal form. The cream is easily applied to the skin, does not run off, does not stain clothes. Also, thanks to its balanced composition, wounds heal. Therefore, a cream was chosen as the basis of a topical agent with a fungicidal effect. In addition to the usual components of the cosmetic cream, urea, panthenol and a fungicidal agent are added to the cream with a fungicidal effect. Urea moisturizes the skin, enhances the fungicidal effect, panthenol has a regenerating effect. Two types of creams with the same base and different fungicidal agents were obtained. In the first, pyrrithione zinc was used as an active substance, in the second, a mixture of four QAK. Using the agar diffusion method, it was established that these creams with these active substances have a pronounced fungicidal effect on the main pathogens of mycoses.

Key words: cream with fungicidal effect, regenerating properties, panthenol.

Постановка проблеми

В останні роки грибкові хвороби (мікози) стрімко розповсюджуються. Це пов'язано з багатьма факторами: незбалансованим харчуванням (споживання великої кількості цукру), малорухливим способом життя, необґрунтованим прийманням антибіотиків та гормональних препаратів. Крім цього, часто люди носять одяг та взуття зі штучних матеріалів. Як результат – гіпергідроз, що сприяє розвитку грибкової мікрофлори, у тому числі до появи мікозів шкіри. Системне лікування мікозів шкіри показує ефективні результати. Проте воно має один великий недолік – токсичний вплив на організм людини. Тому створення місцевих засобів для лікування мікозів шкіри є актуальним завданням. Такі місцеві засоби повинні не тільки володіти фунгіцидною дією, але й мати ранозагоювальну та зволожуючу здатність, володіти приємними тактильними властивостями. Таким вимогам найбільше відповідають засоби у формі крему. Цим пояснюється доцільність створення місцевого засобу з фунгіцидними властивостями у формі крему.

У складі такого засобу повинні бути не лише звичайні косметичні компоненти, а й компоненти, що будуть володіти регенеруючими властивостями та вираженими зволожуючими. Також фунгіцидний агент не повинен мати історію тривалого застосування у протигрибкових засобах. Це може викликати адаптацію збудників мікозів до нього і, як результат, призвести до втрати ефективності засобу. Крім цього, активуюча речовина повинна бути безпечною для людини.

Аналіз останніх досліджень

Мікози шкіри лікуються як системними препаратами, так і місцевими. Останнім часом з'являється велика кількість місцевих засобів. Це пояснюється негативним впливом системних засобів на організм людини. Недоліком багатьох місцевих препаратів є лише фунгіцидна дія. А як відомо, мікози на шкірі утворюють рани, яким треба допомогти найшвидше загоїтися. Тому необхідно створити засіб, який крім фунгіцидної дії сприяє

швидкому загоюванню ран. У якості активної речовин місцевих засобів для лікування мікозів використовують переважно класичні фунгіцидні агенти, які тривалий час використовували у протигрибкових засобах. У результаті цього відбувається часткова резистентність мікрофлори та зменшення ефективності цих засобів.

Метою роботи є створення технології полімерної композиції у формі крему з фунгіцидними властивостями для застосування на шкірі людини, де є ураження збудниками мікозів.

Виклад основного матеріалу

У всьому світі зростає кількість поверхневих грибкових інфекцій шкіри, волосся та нігтів. За підрахунками, близько 40 мільйонів людей постраждали від грибкових інфекцій у країнах, що розвиваються і в малорозвинених країнах [1-3]. Прогресування грибкових інфекцій може бути швидким та серйозним через порушення імунної функції організму. Дерматофіти є однією з найпоширеніших причин мікозів. Кандидозні інфекції також часто викликають поверхневі грибкові інфекції шкіри [3].

Місцева доставка фунгіцидних агентів є, мабуть, найкращим способом боротьби зі збудниками мікозів, забезпечуючи їх прямий доступ і вищий рівень утримання у шкірі. Для лікування різноманітних дерматологічних шкірних інфекцій використовуються різні типи місцевих ефективних протигрибкових сполук. Основними класами місцевих протигрибкових засобів є полієні, азоли та аліламіни/бензиламіни. В даний час ці протигрибкові агенти часто зустрічаються у складі звичайних лікарських форм, таких як креми, гелі, лосьйони та спреї [3].

Існує широкий спектр протигрибкових кремів, які використовуються для лікування численних дерматологічних інфекцій. Місцеве лікування грибкових інфекцій за допомогою кремів є досить ефективним завдяки різноманітним факторам, таким як вплив на місце інфекції, мінімізація системних побічних ефектів та покращення біодоступності [1, 3]. Крім того, використання кремів є легким у застосуванні для хворих на мікози шкіри [2].

Людська шкіра є добре організованою мембраною, яка складається з трьох основних шарів: епідерміс, дерма та гіподерма. Ефективність місцевого протигрибкового лікування залежить від багатьох факторів: активності фунгіцидного агенту, проникнення препарату через тканину, регенеруючої здатності. Ефективно рівні концентрації препарату повинні бути досягнуті у шкірі. При місцевому застосуванні лікарської речовини, що знаходяться у кремі, повинні пройти через роговий шар, що є зовнішнім шаром шкіри, щоб досягти нижніх шарів, зокрема до життєздатного епідермісу. Тому склад крему може відігравати важливу роль для проникнення ліків у шкіру та ефективності лікарського засобу [4].

Як лікарська форма, креми являють собою напівтверді емульсії типу «олія у воді» або «вода в олії», консистенція яких змінюється залежно від вмісту олії і води. Ці місцеві препарати використовуються для локалізованого ефекту у місцях ураження грибковою мікрофлорою у прилеглий шар шкіри або слизової оболонки. Залежно від складу та структури розрізняють два типи кремів [4]:

1) креми «олія у воді» (о/в), які складаються з дрібних крапель олії, диспергованих у неперервній водній фазі;

2) креми «вода в олії» (в/о), які складаються з дрібних крапельок води, диспергованих у неперервній олійній фазі.

Креми типу о/в та в/о відрізняються як складом, так і технологією приготування. Якщо для одержання крему типу о/в водну фазу додають до емності з олійною фазою з одержанням емульсії, в якій вміст води буде більше, ніж олії, то для одержання крему типу в/о олійну фазу додають до водної, з одержанням емульсії з переважним вмістом олії [5, 6].

У процесі виробництва кремів використовуються цілий ряд речовин різного походження [6]. Одним з головних компонентів є вода. Тому її якість є важливим елементом для отримання ефективного місцевого засобу з фунгіцидною дією. Вміст у воді є значним у засобі для будь-якої формули крему. Крім того, вода – найдешевший і найбільш легко доступний компонент серед інших складових основи. У кремах для шкіри вода використовується як розчинник для інших інгредієнтів [6].

Крім води у складі кремів є різноманітні олії, жири, віск та їх похідні, що складають іншу суттєву частину основи кремів. Віск використовується в кремах для допомоги збереження емульсії від розшарування олії та рідких компонентів. Зокрема, застосовується бджолиний віск, карнаубський віск, церезин, спермацет тощо. Ланолін є іншою речовиною, яка сприяє утворенню емульсії і добре поєднується з біологічно-активними компонентами кремів. У кремах можуть використовуватись також олії різної природи: мінеральні (рідкий парафін) та гліцеридні (рослинні олії, такі як мигдальна, арахісова олія, рицинова, кокосова, оливкова тощо) [6].

Велике значення для формування основи крему та досягнення максимального терапевтичного ефекту мають також вірно підібрані пом'якшувачі та зволожувачі [7].

Пом'якшувачі відіграють важливу роль у формуляції кремів, зменшуючи коефіцієнт тертя кремової емульсії та впливають на її властивості розподілу при нанесенні на шкіру завдяки своїм змащувальним властивостям [7]. У якості речовин, які мають пом'якшувачі властивості у кремах використовують вуглеводні, жирні спирти, складні ефіри та похідні силікону. Зокрема, ефіри та силікони є гідрофобними інгредієнтами, які становлять частину масляної фази у місцевих засобах. Особливістю силіконів, таких як циклометикон та диметикон є їх легкість і приємність на дотик, що пояснюється міцністю зв'язку Si–O, що надає термічну, хімічну та біологічну стабільність крему. Диметикон має гідрофобні властивості та широко використовується

в місцевих засобах, зокрема у емульсійних кремах типу о/в. Його додають до масляної фази як протипінний агент. Також використовується полідиметилсилоксан, який являє собою силіконову олію з відмінними властивостями для формуляції кремів. Поєднання силіконів з метильними групами робить їх надзвичайно стійким до води, але зберігає їх гнучкість, що забезпечує необхідну консистенцію та фізико-хімічні властивості кремів. Силікони і зокрема диметикон є в'язкопружними, що означає, що при високій температурі вони діють як в'язкі рідини, а при низькій температурі – як еластичні тверді речовини, подібні до гуми. Крім цього, він покращує взаємосумісність різних інгредієнтів у рецептурі. Диметикон має застосування у багатьох сферах у тому числі в харчовій галузі. Це каже про його безпечність. Відповідно до даних FDA, диметикон у концентраціях від 1 до 30% вважається безпечним засобом для захисту шкіри. Необхідно відмітити, що диметикон стійкий до води та ультрафіолетового випромінювання, не сприймається як жирний органічно і має невисоку вартість [6, 7].

Не менш важливими складовими у формуляції кремів є зволожувачі. Ці речовини дифундують в роговий шар і підвищують водоутримувальну здатність шкіри, зменшуючи клінічні ознаки сухості та сприяючи дії крему. Широко використовуваними зволожувачами є гліцерин, карбамід, молочна кислота. У запропонованому засобі використано декілька зволожувачів одночасно: гліцерин та карбамід. Це забезпечить ефективне зволоження шкіри на тривалий час. Також відомо, що карбамід допомагає кращій проникності активних речовин у глибокі шари шкіри і підсилює фунгіцидну здатність. Для надання крему регенеруючих властивостей додається до його складу пантенол [7]. Враховуючи вищезазначене, пропонується наступний склад протигрибкового крему, у якому діючою речовиною виступатиме цинк піритіон або суміш чотирьох четвертинних амонієвих сполук (ЧАС). Цинк піритіон має виражену дію проти грибків, пошкоджуючи залізо-сірчані кластери білків необхідних для грибкового метаболізму. Суміш чотирьох ЧАС є катіонною поверхневоактивною речовиною, яка володіє вираженими фунгіцидними властивостями [8]. Також для стабільності крему використано ксантанову камедь – натуральний гелеутворювач, продукт ферментації бактерій, природний полісахарид. Основна властивість його – здатність до стабілізації розчинів (утримання частинок в суспензії). Тому ксантанова камедь є ефективною в масках, кремах, зволожуючих засобах для шкіри і волосся [6, 7]. У якості консерванту використано метилпарабен. Склад крему наведено у табл 1.

Таблиця 1

Склад протигрибкового крему

Компонент	Концентрація, %
Стеаринова кислота	10,0
Цетиловий спирт	5,0
Диметикон	12,5
Гліцерин моностеарат	6,0
Ксантанова камедь	0,3
Фунгіцидний агент	0,25
Карбамід	1,0
Гліцерин	5,0
Пантенол	1,0
Метилпарабен	1,0
Вода	до 100

У подальшому створений крем досліджували на фунгіцидну активність методом дифузії в агар. У табл. 2 наведено результати дослідження фунгіцидної дії створеного крему з різними фунгіцидними агентами.

Таблиця 2

Визначення фунгіцидної активності кремів з різними антимікробними агентами у концентрації 0,25%

Фунгіцидний агент	Т. mentagrophytes		
	Зона інгібування, см		
Цинк піритіон	3,5	3,1	4,2
Суміш чотирьох ЧАС	3,4	3,1	4,1

З табл. 2 видно, що крем який містить цинк піритіон або суміш чотирьох ЧАС володіють вираженими фунгіцидними властивостями щодо основних збудників мікозів. І ці властивості є на одному рівні. Проте треба враховувати, що цинк піритіон має вже певну історію застосування у протигрибкових засобах. Тому є ризик,

що через певний час до нього буде резистентність збудників мікозів і відповідно, втрата ефективності крему. З цієї причини пропонується створити крем, який у якості активної речовини міститиме суміш чотирьох ЧАС.

Висновки

У роботі була показана доцільність створення полімерної композиції у формі крему з фунгіцидною дією. Системні препарати є ефективними для лікування мікозів шкіри, проте мають токсичний ефект на організм людини. Тому поява місцевого засобу з фунгіцидною дією є актуальною потребою. Крім цього, даний засіб повинен володіти доглядовими та регенеруючими властивостями. Вище наведеним вимогам найбільше відповідає крем з фунгіцидними властивостями. При його створенні використовували компоненти, що зволожували шкіру, покращували регенеруючу здатність та надавали приємні тактильні властивості. Завдяки цьому відбувається швидке загоювання ран викликаними збудниками мікозів. Але без активних фунгіцидних агентів не можливо створити ефективний засіб для лікування мікозів шкіри. Було запропоновано зробити два креми, в першому у якості активної речовини використовували цинк піритіон, а в другому – суміш чотирьох ЧАС. З результатів дослідження було встановлено, що два креми володіють схожою фунгіцидною дією. Показано, що дві активні речовини не часто використовувались у протигрибкових кремах, відповідно, до них не повинно бути резистентності збудників мікозів. Запропоновано надати перевагу суміші чотирьох ЧАС, яка не використовувалася у протигрибкових засобах для лікування мікозів раніше.

Літературні джерела

1. Akhtar N., Verma A., Pathak K. Topical delivery of drugs for the effective treatment of fungal infections of skin. *Current pharmaceutical design*. 2015. № 21. 2892–2913.
2. Güngör S., Sedef Erdal M., Aksu B. New Formulation Strategies in Topical Antifungal Therapy. *Journal of Cosmetics, Dermatological Sciences and Applications*. 2013. № 3. 56–65.
3. Ameen M. Epidemiology of superficial fungal infections. *Clinics in dermatology*. 2010. № 28. 197–201.
4. Hagavane S. Review on cream as topical drug delivery system. *International Journal of Research in Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2022. № 7. 21–30.
5. Rai P., Poudyal A., Das S. Pharmaceutical Creams and their use in wound healing: A Review. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*. 2019. № 9. 907–912.
6. Gore E., Picard C., Savary G. Spreading Behavior of Cosmetic Emulsions: Impact of the Oil Phase. *Biotribology*. 2018. № 16. 17–24.
7. Mohiuddin A. K. Skin Care Creams: Formulation and Use. *OSP Journal of Clinical Trials*. 2019. № 1. 1–22.
8. Kachan Roman, Zakomoldina Alina, Yatsuta Inna. Creation Of A Polymer Composite With Fungicidal Properties. *Herald of Khmelnytskyi National University*. 2023. № 4. S. 149–153.