

**СТВОРЕННЯ СУЧАСНОГО ВІТЧИЗНЯНОГО ФУНГІЦИДНОГО ПРЕПАРАТУ**

Метою даної роботи було створення сучасного вітчизняного фунгіцидного препарату для лікування мікозів. Для визначення ефективності нового засобу застосовано метод дифузії в агар, при цьому в якості тест-культури використано мікроорганізми *Candida albicans*, *Aspergillus niger*, *Trichophyton rubrum* та *Trichophyton mentagrophytes*. В результаті дослідження, проведеного на основних збудниках мікозів, виявлено доцільність використання цинковмісної речовини як активної складової нового фунгіцидного препарату, обґрунтовано вибір лікарської форми.

**Ключові слова:** мікози, фунгіцидний препарат, крем, активна речовина.

R. KACHAN, O. ANDREYEVA, A. STROKAN  
Kyiv National University of Technologies and Design

**CREATING OF MODERN DOMESTIC ANTIFUNGAL PREPARATION**

**Abstract** – The aim of this work was to create an effective national antifungal preparation for the treatment of fungal infections, which would not only be affordable and safe, but also easy to use. In the first stage of the study the choice of cream as convenient dosage forms of a new preparation. Determined fungicidal properties of different active substances, which are compatible with the cream, for their ability to diffuse into the agar, which made planting test crops. At the same time as the test substances used silver nitrate, quaternary ammonium salts, guanidine and zinc-containing preparation, as well as test cultures used microorganisms *Candida albicans*, *Aspergillus niger*, *Trichophyton rubrum* and *Trichophyton mentagrophytes*, which are the major causes of fungal infections. Experimentally, that the most pronounced fungicidal properties has cream based zinc material. In the future it is planned to establish the optimal treatment regimen of skin mycosis new antifungal preparation.

**Keywords:** fungal infections, antifungal preparation, cream, active substance.

**Вступ.** Незважаючи на велику кількість засобів, призначених для лікування та профілактики мікозних захворювань шкіри, останнім часом у світі спостерігається тенденція зростання даної недуги. Це пояснюється, насамперед, ослабленим імунітетом, незбалансованим харчуванням, неправильним використанням антибіотиків, гормональних та фунгіцидних препаратів. Найчастіше інфікування відбувається через контаміноване грибами взуття, килимки, рушники, а також контактні поверхні бань, душових кімнат, спортивних залів і саун.

Потрапивши на шкіру, спори та міцелії дерматофітів, перш за все, адаптуються на ділянках з мікротравмами. Сприятливим фактором для інфекційного процесу є гіпергідроз, тісне взуття, недостатній гігієнічний догляд за шкірою [1]. На початковому етапі захворювання людина відчуває легкий свербіж, виявляє слабе відлущування шкіри, але надалі, при відсутності адекватного лікування, хвороба прогресує й може привести до алергічного дерматиту, екземи і навіть астми. Крім того, незважаючи на широкий асортимент фунгіцидних засобів на українському ринку, ефективних, недорогих та зручних у використанні препаратів мало. Закордонні засоби, які добре зарекомендували себе при лікуванні грибкових захворювань шкіри, стали недоступними для пересічних громадян внаслідок різкої девальвації гривні. Слід також зазначити, що більшість фунгіцидних засобів має вузький спектр дії, токсичність, незручність у використанні.

**Постановка завдання.** Метою роботи було створення ефективного вітчизняного фунгіцидного препарату, який був би не лише доступним та безпечним, а й зручним у використанні.

**Основний матеріал.** Найчастіше шкірний покрив людини уражається наступними грибковими мікроорганізмами: *Trichophyton mentagrophytes* та *Trichophyton rubrum*, які належать до дерматофітів; *Candida albicans* – це дріжджеподібний грибок; *Aspergillus niger* – плісневий грибок. Останній досить часто виділяють як монокультуру при мікозах та у змішаній мікрофлорі під час інфекційного процесу [1]. Таким чином, створення фунгіцидного препарату з широким спектром фунгіцидної дії стає нагальною потребою. Не менш актуальним питанням являється підбір для цього препарату зручної лікарської форми.

На практиці протигрибковий засіб зручно застосовувати у вигляді таблеток, проте, це небезпечно для організму людини, тому ця форма може бути задіяна лише у тяжких випадках захворювання.

Застосування мазі мінімізує ризик потраплення значної кількості препарату у кровообіг, але після її нанесення на місце обробки протягом тривалого часу не можна надівати одяг через те, що складові мазі залишають масні плями [2].

Порівняно з мазями гелі мають більш пролонговану дію (тому більш доцільно їх використовувати на ніч перед сном), краще всмоктуються шкірою, спричиняючи при цьому її зволоження. Разом з тим, гелі вважаються нестабільною лікарською формою, що зумовлює необхідність суворого дотримання умов їх зберігання для запобігання розшарування на окремі компоненти.

До переваг фунгіцидного крему як м'якої лікарської форми на основі олії та води можна віднести:

- швидкість проникання через шкіру, що виключає системний вплив на організм;
- вільність вилучення з упаковки (туби);
- висихання вже за кілька хвилин після нанесення, без масного блиску на шкірі та забруднення

одягу;

- менша у порівнянні з мазями глибина проникнення, що запобігає потрапляння в кров'яне русло;
- охолоджуючий ефект завдяки присутності води;
- цілеспрямований косметичний вплив на шкірний покрив;
- при необхідності легке, на відміну від мазі, видалення з поверхні шкіри.

Крім того, крем може мати не лише фунгіцидні, а й імуностимулюючі властивості, що сприятиме більш швидкому загоєнню уражених ділянок шкіри. З цією метою до складу крему додають вітаміни, рослинні компоненти тощо. Як бачимо, застосування фунгіцидного препарату у вигляді крему має набагато більше позитивних властивостей порівняно з іншими вищезгаданими лікарськими формами, тому у подальших дослідженнях використали саме крем.

Технологічний процес промислового виробництва кремів складається з наступних стадій [3, 4]:

- санітарна обробка виробничої лінії (попередження мікробної контамінації);
- підготовка сировини та матеріалів;
- введення в основу біологічно активних речовин, ароматичних речовин та диспергування;
- гомогенізація крему;
- стандартизація та контроль якості;
- фасування, пакування, маркування готового продукту.

На даному етапі дослідження визначали фунгіцидні властивості активніючих речовин, сумісних з кремом: нітрат срібла, четвертинні амонійні солі, гуанідини та цинковмісний препарат.

Визначення фунгіцидної активності речовин виконували за методом «колодязів» [5], що ґрунтується на здатності речовини дифундувати в агар, на який проведено посів тест-культур. Одержані за цим методом результати дозволяють охарактеризувати фунгіцидну активність досліджуваної речовини завдяки тому, що внаслідок її дифузії у щільне поживне середовище утворюються зони затримки росту грибів. Під час експерименту у роботі використали тест-штами грибів роду *Candida albicans*, *Aspergillus niger*, *Trichophyton rubrum* та *Trichophyton mentagrophytes*. При цьому були створені максимально сприятливі умови для культивування та визначення чутливості грибів до антибактеріальних препаратів у вигляді середовища Сабуро. Для цього у встановлені на горизонтальну поверхню чашки Петрі однакового розміру заливали по 15 мл інфікованого тест-культурою середовища Сабуро (виробник – індійська компанія «HiMedia Laboratories Pvt. Limited»).

Для вирощування та інкубації мікроорганізмів застосували термостат марки ТС-80м-2. Температурний режим культивування для *Candida albicans* – 37°C; у разі *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum* та *Aspergillus niger* – 32 °С.

Концентрацію суспензій *Candida albicans* визначали за допомогою нефелометра Densi-La-Meter-2, а суспензій *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum* та *Aspergillus niger* – за допомогою камери Горяєва.

Після застигання поживного середовища на його поверхні встановлювали циліндри, в які вносили досліджувані речовини концентрацією від 0,015 до 1,000 %. Попередні результати враховували через 24 години після початку експерименту, заключні – через 168 годин. При цьому враховували, що речовина має фунгіцидні властивості за умови, якщо зона інгібування становить не менше 1,3 см.

Таблиця 1

Визначення фунгіцидної активності досліджуваних речовин

Досліджувана речовина	Концентрація, %	Зона інгібування, см			
		<i>Candida albicans</i>	<i>Aspergillus niger</i>	<i>Trichophyton rubrum</i>	<i>Trichophyton mentagrophytes</i>
1	2	3	4	5	6
Нітрат срібла	1,000	1,2	0,0	1,0	0,9
	0,500	0,0	0,0	0,0	0,0
	0,250	0,0	0,0	0,0	0,0
	0,125	0,0	0,0	0,0	0,0
	0,060	0,0	0,0	0,0	0,0
	0,030	0,0	0,0	0,0	0,0
	0,015	0,0	0,0	0,0	0,0
Четвертинні амонійні солі	1,000	2,9	2,3	2,7	2,5
	0,500	2,3	1,3	1,5	1,4
	0,250	1,7	1,2	1,4	1,3
	0,125	1,5	0,0	1,2	0,0
	0,060	1,3	0,0	0,0	0,0
	0,030	1,1	0,0	0,0	0,0
	0,015	0,0	0,0	0,0	0,0

Продовження табл. 1

1	2	3	4	5	6
Гуанідини	1,000	2,8	1,4	1,6	1,4
	0,500	2,2	1,2	1,4	1,3
	0,250	1,8	0,0	1,2	1,0
	0,125	1,3	0,0	0,0	0,0
	0,060	0,0	0,0	0,0	0,0
	0,030	0,0	0,0	0,0	0,0
	0,015	0,0	0,0	0,0	0,0
Цинковмісна речовина	1,000	3,7	3,6	3,8	3,5
	0,500	3,2	3,1	3,3	2,9
	0,250	2,7	2,7	2,9	2,5
	0,125	1,6	1,6	1,9	1,6
	0,060	1,4	1,4	1,8	1,4
	0,030	1,2	1,2	1,5	1,3
	0,015	0,0	0,0	1,1	1,2

З наведених у таблиці даних видно, що серед усіх досліджуваних речовин найкращими фунгіцидними властивостями щодо тест-культур мікроорганізмів, що є найбільш поширеними збудниками мікозів, володіє цинковмісна речовина, здатна інгібувати всі мікроорганізми при концентрації 0,060–1,000 %, а *Trichophyton rubrum* та *Trichophyton mentagrophytes* ще в більш широкому діапазоні – від 0,030 до 1,000 %. Ось чому саме цинковмісна речовина пропонується в якості активної складової нового вітчизняного препарату.

У подальших дослідженнях планується визначити ефективний режим лікування мікозів шкіри новим фунгіцидним кремом на основі цинковмісної речовини.

#### Висновок

В результаті проведеної роботи досліджено ряд хімічних речовин, які за наведеною у літературі інформацією мають антимікробну здатність. Експериментально встановлено, що найбільш виражені фунгіцидні властивості відносно збудників мікозів виявляє цинковмісна речовина. Тому саме її запропоновано у якості активної складової нового фунгіцидного препарату, найбільш зручною лікарською формою якого вибрано крем. Це пояснюється його ефективністю та зручністю при використанні.

#### Література

1. Литус А. Профилактика микозов стоп / А. Литус, Р. Качан, К. Кобзей // Нувель Естетик. – 2011. – № 3(67). – С. 76–77.
2. Фармакология. Рецептура и практические занятия / И.С. Чекман, Н.А. Горчакова, П.А. Галенко-Ярошевский и др. ; под ред. И.С. Чекмана. – К. : ООО «Рада», 2003. – 816 с.
3. Технология косметических и парфюмерных средств : учебное пособие для студентов фармацевтических спец. высших учебных заведений / А.Г. Башура, Н.П. Половко, Е.В. Гладох и др. – Х. : Изд-во НФАУ; Золотые страницы, 2002. – 272 с.
4. Технологія косметичних засобів : методичні рекомендації до вивчення дисципліни та виконання контрольної роботи для студентів спец. 7.05140103 «Фармацевтична біотехнологія», денної та заочної форм навчання / уклад. О.Є. Макарова. – К. : НУХТ, 2012. – 39 с.
5. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Методические указания МУК 4.2.1890-04 // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2004. – Том 6, № 4. – С. 306–359.

#### References

1. Litus A., Kachan R., Kobzey K. Profilaktika mikozov stop // Nuvel Estetik. – 2011. – №3 (67). – С. 76-77.
2. Farmakologiya. Receptura i prakticheskie zanyatiya / I.S. Tsekman, N.A. Gortsakova, P.A. Galenko-Yaroshevskiy i dr.; Pod red. I.S. Tsekmana. – K.: ООО «Rada», 2003. – 816 s.
3. Tehnologiya kosmeticheskikh i parfjumernykh sredstv: Uchebnoe posobie dlya studentov farmatsevticheskikh spetsialnostey vysshikh uchebnykh zavedeniy / A.G. Bashura, N.P. Polovko, E.V. Gladuh i dr. – H.: Izd-vo NFAU; Zolotyie stranitsy, 2002. – 272 s.
4. Tehnologiya kosmetichnykh zasobiv: Metodichni rekomendatsiyi do vivchennya distsiplini ta vikonannya kontrolnoyi roboti dlya studentiv spetsialnosti 7.05140103 «Farmatsevtichna blotekhnologiya», dennoyi ta zaochnoyi form navchannya / Uklad. O.E. Makarova. – K.: NUHT, 2012. – 39 s.
5. Opredeleniye tsuvstvitelnosti mikroorganizmov k antibakterialnim preparatam. Metoditseskie ukazaniya MUK 4.2.1890-0 // Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya. – 2004. – Tom 6, №4. – S. 306-359.

Рецензія/Peer review : 3.11.2014 р.

Надрукована/Printed :26.1.2015 р.

Рецензент: д.фарм.н., проф. Страшний В.В.