

КАЧАН РОМАН

Київський національний університет технологій та дизайну

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

ПЕТРОВА ЛЕСЯ

Київський національний університет технологій та дизайну

e-mail: leska.petrova1998@gmail.com

ПРОХОРЕНКО МАРІЯ

Київський національний університет технологій та дизайну

e-mail: masha3744@ukr.net

СОБОЛЄВА КАТЕРИНА

Київський національний університет технологій та дизайну

e-mail: katerinka.khareshko@gmail.com

ОБҐРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ПОЛІМЕРНОГО КОМПОЗИЦІЙНОГО МАТЕРІАЛУ З ФУНГІЦИДНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ

У роботі проаналізовано форми полімерних композиційних засобів, які можуть використовуватись для профілактики та комплексного лікування оніхомікозів. Встановлено, що найбільш оптимальною формою є лак. Також вивчались плівкоутворювачі, які потенційно можуть використовуватись у складі полімерного композиційного препарату з фунгіцидними властивостями. Обґрунтовано доцільність використання нітроцелюлози або акрилат сополімеру у якості плівкоутворювача лаку з фунгіцидними властивостями.

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

KACHAN ROMAN, PETROVA LESYA, PROHORENKO MARIA, SOBOLEVA KATERINA

Kyiv National University of Technology and Design

JUSTIFICATION OF THE COMPOSITION OF THE POLYMER COMPOSITE MATERIAL WITH FUNGICIDAL PROPERTIES

The paper analyzed the forms of polymer composite agents that can be used for the prevention and complex treatment of onychomycosis. As you know, there are many soft forms for the prevention and treatment of fungal infections: creams, ointments, gels, varnishes and plasters. Cream-like substances are easily absorbed, but are not able to penetrate deep into the tissues. The gel is a medicinal form that does not contain fats and oils, its acid-alkaline parameters are close to those of the skin. It is easily distributed on the skin, quickly absorbed, does not clog pores. However, gels are easily wiped off and washed off with water, accordingly, they cannot have prolonged fungicidal activity on the surface of the nail. Ointment is a medicinal form based on fats. It is absorbed more slowly than gel-like and cream-like preparations, but it works longer. Penetrates deeply. It is applied to dry surfaces, scars, seals. Smear areas can be covered with bandages. It is inconvenient to use this shape on the nail. A patch is a medicinal form that can be a solid or a liquid form of the drug according to its aggregate state. According to the degree of dispersion of the plaster mass, they can be alloys, solutions, suspensions, emulsions or combined systems. An effective form for the treatment of onychomycosis. But it has one significant drawback when applied to the nail - aesthetics. Varnish is a medicinal form intended for application to fingernails and toenails. Any typical modern nail polish contains four main types of ingredients: polymer, solvent, plasticizer and active ingredient. After applying the varnish, the active substance penetrates into the nail plate and then into the nail bed, where it begins to act. It has been established that the most optimal form is varnish. Film formers, which can potentially be used as part of a polymer composite drug with fungicidal properties, were also studied. The expediency of using nitrocellulose and acrylate copolymer as a film-forming varnish with fungicidal properties is substantiated. 12 variants of varnish compositions with fungicidal properties based on these substances are offered.

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

Постановка проблеми

Місцевих засобів, які володіють протигрибковими властивостями, є велика кількість. Проте більшість з них не можуть бути використані для профілактики та під час комплексного лікування оніхомікозу. Це пов'язано з багатьма факторами. У першу чергу, значна кількість засобів не в змозі тривалий час знаходитись на поверхні нігтю і дифундувати активну речовину до його товщі. Слід пам'ятати і про естетичний аспект. Людина, яка нанесе на ніготь засіб, повинна себе комфортно почувати. Тому актуальним залишається вибір форми місцевого засобу з фунгіцидними властивостями. Новий засіб повинен забезпечувати пролонговану фунгіцидну дію у ніготь, не змиватись водою протягом тривалого часу, не витиратись, мати естетичний вид на нігті.

Також важливим елементом дослідження є оптимальний вибір полімерів, що можуть бути використанні для створення основи полімерного композиційного матеріалу з фунгіцидними властивостями. Пропонується створення декілька видів матриць (основа полімерного композиційного матеріалу, яка дифундує фунгіцидний агент до нігтю) з різними властивостями. Один вид матриць з швидкою дією та легким нанесенням, інший вид з тривалою пролонгованою дією.

Аналіз останніх досліджень

Як відомо, системні засоби для лікування грибкових захворювань є досить токсичними. Тому останнім часом, є велика кількість досліджень зі створення місцевих засобів для лікування мікозів. Це

переважно засоби у формі мазей, кремів, розчинів. Для профілактики та лікування оніхомікозів ці форми місцевих засобів через ряд причин не підходять. Таким чином, існує потреба у створенні цілеспрямованого місцевого засобу (виріб медичного призначення) з фунгіцидними властивостями для захисту та знезараження від збудників оніхомікозу. Найбільш оптимальним варіантом такого засобу є полімерний композиційний матеріал з фунгіцидними властивостями у формі лаку.

Метою роботи є обґрунтування складу полімерного композиційного матеріалу з фунгіцидними властивостями, який можна використовувати для профілактики та під час комплексного лікування оніхомікозу.

Виклад основного матеріалу

Місцева терапія могла б бути привабливим альтернативним підходом до лікування оніхомікозу, оскільки вона, як було виявлено, здатна подолати більшість обмежень системного введення і націлювання препарату на місце його дії з мінімальними взаємодією та побічними ефектами. Обмеженість проникнення препарату через нігтьову пластину та кровопостачання ураженої ділянки може призвести до субтерапевтичної концентрації і може бути подолана за допомогою місцевого застосування. Перевагою спеціалізованих місцевих лікарських засобів є можливість місцевого лікування препаратами для зовнішнього застосування цілого ряду дерматологічних патологій при незначному впливі на організм в цілому. Діюча речовина у високій концентрації потрапляє безпосередньо на ділянку, де потрібний вплив лікарського засобу, при цьому ризик розвитку небажаних побічних ефектів мінімальний. Пацієнтам легко використовувати препарати для зовнішнього застосування, крім того, зволожуючий ефект таких лікарських форм, як креми та мазі, може бути додатковою перевагою при деяких захворюваннях шкіри. Для лікування грибкових захворювань в сфері місцевих фунгіцидних лікарських форм використовуються креми, мазі, гелі, лаки та пластирі. Креми є лікарською формою, основу якої складають жир (олія) та вода. Кremoподібні речовини легко вбираються, проте, вони не здатні проникати глибоко в тканини. Їх можна наносити на поверхні, які постійно намокають. У більшості випадків креми вбираються повністю і не бруднять одяг. Перевагою кремів є те, що їх можна нанести і відправитися у своїх справах [1,2].

Гелі – це лікарська форма, що не містить жирів та олій, його кислотно-лужні показники близькі до показників шкіри. Вони легко розподіляються по шкірі, швидко вбираються, не забиваючи пори. Іноді після висихання гелів залишається повітронепроникна плівка. За структурою гелеподібні препарати бувають рідкуваті (наприклад, Троксевазин) або в'язкими. При зберіганні в холодильнику вони частково згущуються, але при нагріванні до кімнатної температури відновлюють свої властивості. Як і креми, гелі є зручними у використанні протягом дня.

Мазі – це лікарська форма на основі жирів. Вони всмоктуються повільніше, ніж геле- та кремоподібні препарати, натомість, діють довше. Проникають глибоко. Їх наносять на сухі поверхні, рубці, ущільнення. Змащені ділянки можна прикривати пов'язками. Залишки жирової основи зазвичай доводиться видаляти вручну, тому під одяг наносити мазеподібні речовини слід обережно. Деякі з них мають специфічний запах. Найщільніші мазі називаються пастами. У них міститься до 20 % порошкоподібних речовин.

Лаки – це лікарська форма, 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 фармінгредієнт проникає у нігтьову пластину і далі – у нігтьове ложе, де починає свою дію. Перевагою лаків є універсальність їх застосування та легкість нанесення, що підсумовується з гарним захистом ураженої ділянки від чинників оточуючого середовища.

Пластирі – лікарська форма, що за агрегатним станом може бути твердою і рідкою формою препарату. За ступенем дисперсності маси пластирі можуть бути сплавами, розчинами, суспензіями, емульсіями або комбінованими системами. За складом пластирі ділять на смоляно-воскові, каучукові та рідкі. Залежно від медичного призначення та глибини терапевтичної дії пластирі бувають епідерматичними, ендерматичними та діадерматичними. Епідермічні пластирі складаються лише з основи. Ендерматичні пластирі обов'язково містять лікарські речовини різної терапевтичної дії, наприклад, кератолітичні пластирі. Їх застосовують для лікування захворювань шкірних покривів на місці накладання пластиру. Діадерматичні пластирі містять лікарські речовини, які проникають через шкіру і надають загальну лікувальну дію або впливають на субдермальні тканини. Ендерматичні та діадерматичні пластирі м'якші за консистенцією та повинні забезпечувати необхідний вплив лікарських засобів, полегшуючи їх проникнення на визначену глибину [3].

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 кровотік, тому таке лікування більш безпечне [4].

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 матриці. Твердий шар кератину і компактна структура нігтьової пластини виступають в якості бар'єру для дифузії лікарських засобів через нігтьову пластину. Концентрація місцевого препарату може зменшитись у

1000 разів від зовнішньої до внутрішньої поверхні. Гідрофільний характер нігтьової пластини також виключає абсорбцію більшості ліпофільних молекул з високою молекулярною масою. Тому для підведення препарату до зараженого нігтьового ложа при явищах гіперкератозу вдаються до допоміжних засобів – застосування кератолітиків, видалення нігтьової пластинки, чищення ложа [5].

Місцеві протигрибкові препарати містять високі концентрації діючих речовин, активних проти грибів – збудників оніхомікозу. Однак, такі високі концентрації створюються лише на поверхні нігтьової пластини, а вглиб, до нігтьового ложа, де розташовані найбільш життєздатні гриби, антимікотики не завжди проникають в ефективних концентраціях. Крім того, більшість зазвичай 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 і займає багато часу. Альтернативним рішенням може бути застосування полімерних композиційних матеріалів у формі лаків для нігтів з фунгіцидними властивостями (виріб медичного призначення). Ця форма краще, ніж традиційні препарати, проникає через нігтьову пластинку. Саме ця форма протигрибкового препарату найбільш підходить для лікування власне оніхомікозу, решта протигрибкових препаратів частіше використовують при лікуванні інших грибових інфекцій шкіри [6].

Спеціальні лаки для нігтів, розроблені для лікування оніхомікозів, дозволяють краще проводити антимікотик через нігтьову пластину вглиб, до ложа нігтя. Крім того, плівка лаку, застигаючи на поверхні нігтя, перешкоджає випаровуванню препарату з нігтя, таким чином концентруючи препарат на поверхні нігтя, створюючи бар'єр для інфекції. Ця плівка потім діє як лікарське депо і, збільшуючи гідратацію нігтя, підсилює дифузію лікарського засобу [1].

Головна перевага сучасних лаків, використовуваних в лікуванні оніхомікозів, полягає в тому, що їх можна наносити на нігтьову пластину без її видалення. Інші препарати не можуть проникати через нігтьову пластину, що вимагає її попереднього видалення або, принаймні, значного стоншування [4].

Діючі антимікотики, 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 [3].

Найбільш важливим компонентом для полімерного композиційного матеріалу є плівкоутворювач. У більшості випадків це полімер.

Таблиця 1

Фізико-хімічні властивості полімерів, які використовуються у якості компонентів полімерних композиційних матеріалів з фунгіцидними властивостями

Назва полімеру	Властивості
Метил-целюлоза	Це білий, без запаху, нетоксичний, гідрофільний порошок, з хорошою розчинністю у холодній воді. Він повільно набухає, утворюючи колоїдну дисперсію. Розчинність у воді зменшується з підвищенням температури від приблизно 50 °С. Утворюється в'язкий гелеподібний розчин (поведінка термічного гелеутворення). Таким чином, розчинність метилцелюлози дуже залежить від температури води (розчинна нижче 40 °С). Майже нерозчинна в абсолютному етанолі, ацетоні. Широко використовується, як основа у виробництві гелів.
Ацетил-целюлоза	Аморфні сполуки білого кольору (порошки, добре сипкі гранули або пластівці), без смаку й запаху або з незначним запахом оцту. Високоестерифіковані ацетати целюлози розчинні в метилхлориді, дихлоретані, хлороформі, метановій (мурашиній) та етановій кислотах. Зниження ступеня заміщення уможливило розширення асортименту розчинників для ацетатів целюлози й поліпшення їхньої сумісності з низько-молекулярними пластифікаторами. Ацетати целюлози, які випускають у промислових масштабах, нерозчинні в етанолі, воді. Отриманні плівки руйнуються під впливом води. Ацетати целюлози мало гігроскопічні, світлостійкі, мають належні фізико-механічні властивості (волоконно- та плівкоутворювальні), практично незаймісті. Плівки на основі ацетату целюлози в порівнянні з нітроцелюлозними є менш горючими, мають кращі термо- та світлостійкість, але нижчу водостійкість, слабку адгезію до металу.
Нітроцелюлоза	За виглядом нагадує бавовну. Нерозчинна у воді, але розчинна у багатьох органічних розчинниках. При підпалюванні швидко згорає світлим полум'ям з виділенням великої кількості тепла. Плівки стійкі до дії води.
Акрилат сополімер	Рідина білого кольору. Використовують, як плівко- та гелеутворювач. Розчиняється у воді та в органічних розчинниках.

Як видно з табл. 1, для створення полімерного композиційного матеріалу у формі лаку найбільш підходить нітроцелюлоза та акрилат сополімер. Тому ці два полімери пропонується використовувати у якості плівкоутворювача при виробництві лаків. Ацетилцелюлоза, не дивлячись на велику кількість переваг, має один суттєвий недолік – лак на її основі нестійкий до дії води, а потрібний такий полімерний композиційний матеріал, при нанесенні якого людина може вести нормальний образ життя – приймати душ, ходити у басейн, мити ноги та руки. При створенні технології лаку на основі нітроцелюлози слід

обов'язково враховувати її вогнебезпеку. Метилцелюлозу можна використати для створення гелю з фунгіцидними властивостями.

Також для ефективності лаку з фунгіцидними властивостями є важливими й інші компоненти. У якості пластифікатору пропонуються використовувати триацетин. Він у порівнянні з багатьма іншими пластифікаторами є безпечним для організму людини та має відмінні функціональні властивості. У якості розчинників пропонується використовувати три розчинники. Етилацетат відповідає за швидкість висихання та формування плівки, бутилацетат для забезпечення рівного розподілу лаку по поверхні нігтя. Етиловий спирт є гарним розчинником, в малих концентраціях застосовується для різкого зниження вибухо- і вогнебезпечних властивостей нітроцелюлози. Крім цього, етиловий спирт є ефективним консервантом. Ізопропанол використовується, як розчинник і як консервант гелів-лаках. Всі ці розчинники використовуються в харчовій промисловості. Карбамід має маленькі розміри його молекул, завдяки чому він може бути агентом-провідником потрібних речовин в глибокі шари нігтя. Крім цих властивостей, карбамід розпушує та пом'якшує нігтьову пластину нігтя. Мікрोकристалічний парафін використовується в гелів-лаках для термосклеювання, як світлостабілізуючий компонент, пластифікатор. Hydroxycyclohexyl phenyl ketone – фотоініціатор. Поглинає ультрафіолетові промені та запускає процес полімеризації. Диметикон – силіконовий полімер, утворює плівку і виконує багато інших функцій, у тому числі робить плівку більш рухливою, стабілізатор в'язкості.

Якість лаку для нігтів з фунгіцидною дією визначається сукупністю фізико-хімічних та споживчих властивостей. Він вкриває уражену ділянку нігтьової пластини шаром полімеру, надає естетичний зовнішній вигляд, виконує гігієнічні функції і знешкоджує збудників оніхомікозу.

До характерних особливостей лаку для нігтів можна віднести такі як швидкість висихання, щільність, вкриваюча та проникаюча здатність, запах та колір. Усі перелічені особливості залежать від складових компонентів, що входять до складу виробу медичного призначення. Споживчі властивості лаків для нігтів наведені у табл. 2 [3].

Таблиця 2

Споживчі властивості лаків для нігтів

Властивість	Показник	Ефективність
Функціональність	Зовнішній ефект Ефективність лаку Швидкість висихання	Функціональність лікувального лаку для нігтів виражається у забезпеченні належних лікарських та фізико-хімічних якостей препарату.
Ергономічність	Фізіологічні потреби Психологічні потреби	Ергономічність – можливість легкого та комфортного використання препарату. Така властивість як ергономічність лаку виражається у консистенції лаку, продуманості упаковки та інструментів для нанесення, що полегшують використання лікарського засобу.
Естетичні якості	Зовнішній вигляд Колір Запах Дизайн упаковки Інформативність упаковки	Важливий фактор, що впливає на вибір покупцем продукції. Естетичні якості відіграють важливу роль для пацієнта адже терапія може тривати від декількох місяців та нести за собою певні особливості соціального характеру.
Безпечність	Склад Якість складових компонентів Умови зберігання Умови застосування	Засіб не впливає негативно на організм людини.

Для відповідності цим критеріям до складу полімерного композиційного засобу з фунгіцидними властивостями, слід використати лише високобезпечну для організму людини сировину. Також у рецептурах пропонується 4 види фунгіцидних агентів (суміш 4 ЧАС, дидецилдиметиламоній хлорид, третинний амін, полігексабігуанідин гідрохлорид), які відносяться до катіон активних ПАР, мають виражену фунгіцидну дію та не застосовувались раніше у протигрибкових засобах. Це, на нашу думку, дасть змогу отримати ефективний засіб з фунгіцидними властивостями й відсутністю резистентності збудників оніхомікозу до нового засобу. Для зручності використання полімерного композиційного матеріалу з фунгіцидними властивостями було вибрано форму у вигляді лаку, що дозволяє нанести протигрибковий засіб на ніготь та використовувати його без обмежень протягом як мінімум 5-7 діб.

Для відповідності зазначеним критеріям, при створенні нового препарату на основі полімерних композиційних матеріалів, пропонуються такі рецептури.

У табл. 3 наведені рецептури без відсоткового вмісту компонентів, це пов'язано з продовженням робіт зі створення оптимальних складів лаку з фунгіцидними властивостями.

Рецептури полімерних композиційних матеріалів з фунгіцидними властивостями

Назва рецептури	Склад рецептури
Рецептура 1	Нітроцелюлоза; Триацетин; Бутилацетат; Етилацетат; Карбамід; Суміш 4 ЧАС ; Етанол абсолютний
Рецептура 2	Нітроцелюлоза; Триацетин; Бутилацетат; Етилацетат; Карбамід; Дидецилдиметиламоній хлорид; Етанол абсолютний
Рецептура 3	Нітроцелюлоза; Триацетин; Бутилацетат; Етилацетат; Карбамід; Третинний амін; Етанол абсолютний
Рецептура 4	Нітроцелюлоза; Триацетин; Бутилацетат; Етилацетат; Карбамід; Полігексабігуанідин гідрохлорид; Етанол абсолютний
Рецептура 5	Нітроцелюлоза; Триацетин; Бензофенон -1; Бутилацетат; Етилацетат; Карбамід; Суміш 4 ЧАС; Етанол абсолютний
Рецептура 6	Нітроцелюлоза; Триацетин; Бензофенон -1; Бутилацетат; Етилацетат; Карбамід; Дидецилдиметиламоній хлорид; Етанол абсолютний
Рецептура 7	Нітроцелюлоза; Триацетин; Бензофенон -1; Бутилацетат; Етилацетат; Карбамід; Третинний амін; Етанол абсолютний
Рецептура 8	Нітроцелюлоза; Триацетин; Бензофенон -1; Бутилацетат; Етилацетат; Карбамід; Полігексабігуанідин гідрохлорид; Етанол абсолютний
Рецептура 9	Акрилат сополімер; Ізопропанол; Бутилацетат; Диметикон (Polydimethylsiloxane); Карбамід; Суміш 4 ЧАС ; Мікрокристалічний парафін; Hydroxycyclohexyl phenyl ketone
Рецептура 10	Акрилат сополімер; Ізопропанол; Бутилацетат; Диметикон (Polydimethylsiloxane); Карбамід; Дидецилдиметиламоній хлорид; Мікрокристалічний парафін; Hydroxycyclohexyl phenyl ketone
Рецептура 11	Акрилат сополімер; Ізопропанол; Бутилацетат; Диметикон (Polydimethylsiloxane); Карбамід; Третинний амін; Мікрокристалічний парафін; Hydroxycyclohexyl phenyl ketone
Рецептура 12	Акрилат сополімер; Ізопропанол; Бутилацетат; Диметикон (Polydimethylsiloxane); Карбамід; Полігексабігуанідин гідрохлорид; Мікрокристалічний парафін; Hydroxycyclohexyl phenyl ketone

Було запропоновано 12 складів полімерного композиційного засобу з фунгіцидними властивостями у формі лаку. Вісім зразків у якості плівкоутворювача містили нітроцелюлозу – це класичні лаки. Полімерні композиційні матеріали на основі нітроцелюлози мають стійкість на нігтьовій поверхні 5-7 днів, а у чотирьох зразках було використано акрилат сополімер, як плівкоутворювач. Лаки на його основі є відносно новим видом – гель-лаки, вони мають стійкість на поверхні нігтю до 21 доби. У деяких рецептурах є Бензофенон 1, який захищає лаки на основі нітроцелюлози від негативного впливу сонячного випромінювання. Кожен із запропонованих варіантів нових полімерних композиційних матеріалів мають свої переваги та недоліки.

Висновки

За результатами роботи обґрунтовано найоптимальнішу форму полімерного композиційного матеріалу з фунгіцидними властивостями – лак. Проаналізовано полімери, які можна використовувати у якості плівкоутворювачів для лаків. Встановлено, що найбільш якісний полімерний композиційний матеріал з фунгіцидними властивостями у вигляді лаку доцільно отримувати з нітроцелюлози або з акрилат сополімеру. Наведенні вище речовини використовувались у якості плівкоутворювачів. Було отримано 2 типи лаків: 8 варіантів рецептур на основі нітроцелюлози та 4 варіанти рецептур на основі акрил сополімеру. Лаки на основі нітроцелюлози утворюють твердий шар після випаровування розчинників, який залишається стійким протягом 5-7 днів, а на основі акрил сополімеру утворюється лак на поверхні після 2-3 хвилин взаємодії з УФ лампами, що залишається стійким протягом 21 доби на поверхні нігтю.

References

1. Hay R. The future of onychomycosis therapy may involve a combination of approaches. *British Journal of Dermatology*. 2001. №145. P. 3–8.
2. Lipner S., Scher R. Treatment and prevention of recurrence. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2019. № 80. P. 853–867.
3. Krasaeth R., Elizondo J. Topical antifungals for treatment of onychomycosis. *Am. Fam. Physician.* 2016. № 94. P. 734.
4. Dharmoon R., Popli H., Gupta M. Novel drug delivery strategies for the treatment of onychomycosis. *Pharm. Nanotechnol.* 2019. № 7. P. 24–38.
5. Christenson J., Peterson G., Naunton M. Challenges and opportunities in the management of onychomycosis. *J. Fungi.* 2018. № 4. P. 87.
6. Piraccini B., Tosti A. Ciclopirox hydroxypropyl chitosan: Efficacy in mild-to-moderate onychomycosis. *Skin Appendage Disord.* 2018. № 5. P. 13–19.