



УКРАЇНА

(19) UA (11) 39988 (13) C2

(51) 7 A61K31/14, 7/48, A61P17/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) АНТИМІКРОБНИЙ ЗАСІБ "АСПЕРСЕПТ" ТА СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ ІНФЕКЦІЙНИХ УРАЖЕНЬ ШКІРИ ЗА ДОПОМОГОЮ ЦЬОГО ЗАСОБУ

(21) 97073947

(22) 24.07.1997

(24) 16.07.2001

(46) 16.07.2001, Бюл. № 6, 2001 р.

(72) Палій Гордій Кіндратович, Когет Тамара Олександрівна, Палій Віктор Гордійович, Ковальчук Володимир Петрович

(73) Палій Гордій Кіндратович, UA

(56) 1. WO 97/09983, 20.03.1997.

2. Машковский М.Д. Лекарственные средства (Пособие для врачей). Ч. II. - 1993. - С. 433

(57) 1. Антимікробний засіб, що містить активну речовину - похідне бісчетвертинних амонієвих спо-

лук, який відрізняється тим, що як активну речовину використовують декаметоксин у суміші з крохмалем та аеросилом при такому співвідношенні компонентів, мас.% :

декаметоксин	0,01-0,5
крохмаль висушений	70-90
аеросил	15-5
вода очищена	решта.

2. Спосіб лікування і профілактики інфекційних уражень шкіри шляхом нанесення антимікробних засобів на шкіру, який відрізняється тим, що використовують антимікробний засіб за п. 1.

Винахід належить до медицини, а саме: до антимікробних засобів, що використовуються в дерматології для профілактики та лікування інфекційних уражень шкіри.

Шкіра є важливим органом людського організму, і її слід розглядати як відкриту систему з притаманними їй саморегулюючими функціями. В умовах надлишкового пото- та саловиділення, при підвищеній вологості у природних складках шкіри утворюються сприятливі умови для розвитку інфекційних уражень шкіри.

Ураження шкіри можуть бути викликані як аутохтонною мікрофлорою, так і патогенною, в тому числі госпітальними штамами, які характеризуються високою резистентністю до традиційних антимікробних засобів.

Запальні захворювання шкіри, як правило, спричиняються стафілококами, стрептококами, грибами роду Кандіда, бактеріодами, мікоплазмами, ентеробактеріями, паличкою синьо-зеленого гною, трихомонадами, нейсеріями, хламідіями та ін. Найчастіше збудниками запалення є стафілококи, які можуть знаходитись в монокультурі, а частіше - в асоціаціях з кишковою паличкою, стрептококами, трихомонадами, грибовою флорою.

Розповсюдження резистентних до антибіотиків штамів і закріплення їх у відповідних екологічних нішах (шкіра) спричиняє серйозні наслідки, що вимагає постійного контролю за лікарською чутливістю представників аутохтонної та алохтонної мікрофлори шкіри та вдосконалення методів лікування хвороб шкіри.

Комплексне лікування захворювань шкіри полягає у застосуванні загальних та місцевих засобів.

Для місцевого лікування найпоширенішим є використання водних розчинів етакридину лактату, фурациліну, водно-спиртових розчинів (нітрофунгін, резорцин), лініментів стрептоциду, грізеофульвіну, а також змазування мазями неоміцину, еритроміцину, леворину, декаміну та присипання присипками [1].

Дитяча присипка - *Aspersio puerilis* [2] містить у своєму складі оксид цинку, крохмаль та тальк. Оксид цинку чинить слабку дезінфікуючу дію, але спектр його антимікробної дії дуже вузький і не може задовольнити наявної потреби у лікуванні захворювань шкіри, спричинених різноманітними мікроорганізмами.

Присипка з октатіоном 3% готується з використанням тальку, але на сьогодні октатіон виключено з номенклатури лікарських засобів [3].

Недоліками вищезазначених препаратів є те, що вони мають досить вузький спектр антимікробної активності, або роз'ятрювально діють на шкіру, чи спричиняють загальну токсичну дію на організм людини при всмоктуванні.

Найбільш близьким до винаходу, що пропонується, є спосіб лікування та профілактики інфекційних уражень шкіри з місцевим використанням препарату декаміну, який за своєю хімічною будовою є бісчетвертинним амонієвим похідним.

Декамін має антибактеріальну та протигрибкову активність, але характеризується слабкою роз-

(19) UA (11) 39988 (13) C2

чинністю і недостатньо широким спектром антимікробної дії [2].

Метою винаходу, що пропонується, є зниження захворюваності, підвищення ефективності, скорочення строків та зниження вартості лікування і профілактики інфекційних хвороб шкіри, що виникають внаслідок контамінації попірлостей, при надлишковому пото- та саловиділенні; запаленні складок шкіри з явищами гіперемії та набряку, появі попірлості у випадку нетримання сечі, при виділенні з піхви, геморої; в педіатричній практиці для лікування попірлості I-II ступеня у дітей, що виникає при нерегулярному проведенні туалету, перегріванні дитини, недостатньому просушуванні складок шкіри після купання та ін.

Поставлена мета досягається тим, що лікування та профілактику цих хвороб проводять шляхом припудрювання присипкою під назвою Асперсепт, яка проявляє високу антимікробну, десенсибілізуючу, обволікаючу та адсорбуючу дію і має такий склад (в/в %):

декаметоксин	0,01-0,5
крохмаль висушений	70-90
аеросил	15-5
вода очищена	решта - до 100%.

Основною діючою речовиною присипки Асперсепт є декаметоксин.

Декаметоксин - [1,10 - Декаметиленбіс (N,N - диметилментоксикарбонілметил) амонію дихлорид] має широкий спектр антимікробної дії: активний по відношенню до грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів. Препарат виявляє чітку бактерицидну дію на стафілококи, стрептококи, паличку синьо-зеленого гною, капсульні бактерії та

фунгіцидну дію на дріжджі, дріжджеподібні гриби, аспергіли, збудники епідермофітії, трихофітії, мікроспорії, еритразми, плісняві гриби [4, 5, 6, 7]. Декаметоксин підвищує чутливість бактерій до антибіотиків.

Фунгістатичні (бактеріостатичні) концентрації препарату близькі до його фунгіцидних (бактерицидних) концентрацій.

Присипку Асперсепт виготовляють на крохмально-аеросильній основі, яка при потребі легко змивається водою, не забруднює білизни, одягу хворого, не сушить шкіру, не викликає подразнення, а також є індиферентною відносно декаметоксину.

Дослідження антимікробних властивостей Асперсепту проводили на музейних свіжовиділених штаммах дріжджеподібних грибів, грампозитивних та грамнегативних бактерій, патогенних грибах, які мали типові видові, морфологічні, тінкторіальні, культуральні та біохімічні властивості.

Антимікробні властивості присипки вивчали згідно з загальноприйнятою методикою [8] за допомогою методу послідовних серійних розведень препарату у рідких поживних середовищах, які є селективними для даного мікроорганізму. Посіви вирощували при 37 градусах за Цельсієм протягом 24 годин, 48 годин, 10 днів в залежності від виду збудника. Фунгіцидну (бактерицидну) дію препарату визначали шляхом посіву вмісту пробірок, в яких спостерігали відсутність росту, на відповідних щільних поживних середовищах. Врахування результатів проводили через 24, 48 годин, 6, 10 діб. Дані про антимікробну активність Асперсепту наведені у табл.1.

Таблиця 1

Антимікробна активність присипки Асперсепт (мкг/мл)
(в перерахунку на декаметоксин, мкг/мл)

Види мікроорганізмів	Кількість штамів	Мінімальна бактеріостатична (фунгістатична) концентрація	Мінімальна бактерицидна (фунгіцидна) концентрація
<i>S.aureus</i>	55	0,85±0,12	2,1±0,25
<i>E.coli</i>	15	3,9±0,6	7,6±0,3
<i>S.faecalis</i>	1	1,9	3,9
<i>P.aeruginosa</i>	1	31,25	62,5
<i>C.albicans</i>	40	5,2±0,4	11,4±0,2
<i>E.Kaufman-Wolf</i>	10	3,9±0,2	12,6±0,4
<i>T.gypseum</i>	1	1,95	3,9
<i>M.lanosum</i>	1	1,95	7,8
<i>Aniger</i>	1	7,8	15,6
<i>A.sydowi</i>	1	7,8	15,6
<i>P.puberulum</i>	1	7,8	15,6

Як свідчать результати, наведені в табл.1, присипка проявляє високу бактерицидну дію на клінічні штами стафілокока, кишкову паличку, паличку синьо-зеленого гною. Фекальний стрептокок. До препарату виявились високочутливими штами дріжджеподібних грибів роду *Candida*, збудники трихофітії, аспергілозу та плісняві гриби.

Виявлення специфічної лікувальної ефективності антимікробної присипки Асперсепт проводи-

ли на моделях місцевої гнійної інфекції та експериментальній моделі кандидозного ураження шкіри, а також експериментальної трихофітії.

Для одержання експериментальної гнійної рани у морських свинок і пацюків на боковій поверхні спинки тварин вистригали шерсть на ділянці 55 см. На середину ділянки під шкіру вводили 3-4 мл 10% розчину хлориду кальцію. Через 2 доби в центр зони некрозу вводили 1 мл мікробної завісі, яка мі-

стять 2 млрд. колонієутворюючих одиниць (КУО). Другій серії тварин подібним шляхом вводили 4 млрд. завісі дріжджеподібних грибів роду *Candida*. На четверту добу після зараження практично у всіх тварин утворювались рани, що співпадали за розміром та містили некротичні тканини і значну кількість гнійного виділення.

Модель експериментальної трихофітії відтворювали за загально прийнятою методикою. Відмінними особливостями відтворення моделі дерматомікозу у морських свинок були наступні: шерсть епілювали на спині та боках тварин. Потім 10-денну культуру гіпсового трихофітону змішували з волоссям, яке містило спори грибів. Епілювану поверхню шкіри скарифікували до появи лімфи і втирали цю суміш в пошкоджену шкіру. На 4-5 добу на шкірі з'являвся трихофітозний струп. Волосся містило спори грибів.

Бактеріологічне та мікологічне дослідження ділянок ураження дозволило виділити чисті культури золотистого стафілококу, дріжджеподібних грибів роду *Candida* та гіпсовий трихофітон.

Вивчення лікувальної активності присипки провадили на тваринах, використовуючи клінічні

критерії оцінки ефективності цього препарату, які відображають динаміку загального стану тварин. У тварин контрольної та дослідної груп враховували активність руху, апетит, зміни маси тіла, дані термометрії. Лікування починали на 4-5 добу від початку дослідів. На ділянки уражень наносили присипку Асперсепт 2-3 рази на день. Тривалість місцевого лікування тварин залежала від виду збудника (6-10 діб).

У процесі лікування тварин враховували строки ліквідації перифокального набряку, гіперемії, інфільтрації межі ділянок ураження, кількість і характер ексудату, строки завершення некролізу. Слід відзначити, що нами враховувались також строки появи грануляцій, їх структура, початок крайової епітелізації і характер рубцювання.

Результати досліджень аналізували математично-статистичними методами за загальноприйнятою методикою (ГФ XI, вип.1, с.199). Порівняльна оцінка експериментальної ефективності присипки Асперсепт та прототипу - присипки з декаміном при інфекційних ураженнях шкіри різними видами збудників (стафілокок, *Candida albicans*, трихофітон) наведена у табл.2.

Таблиця 2

Порівняльна оцінка ефективності присипок Асперсепт та декамінової при стафілококовому і кандидозному ураженнях шкіри

Препарати	Кількість тварин	Клінічні критерії ефективності та строки				
		ліквідація перифокальної реакції, години	очищення рани, години	поява грануляцій, години	виповнення рани грануляціями, доба	початок крайової епітелізації, доба
1	2	3	4	5	6	7
Стафілококова місцева гнійна інфекція шкіри						
Присипка з декаметоксином Асперсепт	30	40±6	50±2	48±2	6	7
0,1% присипка з декаміном	30	56±12	64±4	68±4	8	10
P		<0,05	<0,01	<0,001	<0,05	<0,05
Кандидозна місцева гнійна інфекція шкіри						
Присипка з декаметоксином Асперсепт	30	46±10	68±2	78±4	7	8
0,1% присипка з декаміном	30	70±8	78±3	96±12	9	10
P		<0,01	<0,01	<0,01	<0,05	<0,05
Експериментальна трихофітія шкіри						
Присипка з декаметоксином Асперсепт	30	96	168	216	0	10
0,1% присипка з декаміном	30	96	216	288	0	20
P		<0,05	<0,05	<0,05		<0,05

Як видно з табл.2, присипка з декаметоксином має лікувальну дію у тварин з місцевою стафілоковою інфекцією. На це також вказують більш позитивні клінічні критерії ефективності, такі як ліквідація перифокальної реакції, очищення рани, поява грануляцій, виповнення рани грануляціями та

початок крайової епітелізації. На 9 добу з моменту початку ефективного лікування місцева стафілококова інфекція шкіри повністю зникла. В контрольній групі, яку лікували присипкою декаміну, одужання наступало значно повільніше.

Досить висока ефективність присипки в порів-

нянні з контрольною групою виявлена у лікуванні тварин з місцевою кандидозною інфекцією. Лікування дерматомікозів, як правило, супроводжується довготривалим використанням різноманітних лікарських препаратів, що пов'язане із здатністю трихофітону утворювати спори, які розповсюджуються у волоссі та клітинах шкіри. Тому одержані результати лікування присипкою Асперсепт експериментальної трихофітії у порівнянні з присипкою декаміну заслуговують позитивної оцінки.

До початку експерименту досліджували вихідні гематологічні показники крові (кількість гемоглобіну, еритроцитів, тромбоцитів, лейкоцитарну формулу та швидкість осідання еритроцитів). В процесі лікування гематологічні показники досліджували щотижневе. Встановлено, що процес розвитку місцевого стафілококового або кандидозного гнійного ураження шкіри характеризується лейкоцитозом, зміною лейкоцитарної формули та прискоренням ШОЕ, яка в середньому дорівнювала 26 ± 4 мм/год. Слід зауважити, що гематологічна картина у більшості тварин відповідала важкості перебігу інфекційного процесу. Мала місце гіпертермія на 1-3 градуси за Цельсієм. Зауважимо, що ці зміни знаходились, приблизно, на однаковому рівні, як у досліді, так і у контролі. На 3 добу температура тіла у тварин дослідної і контрольної груп знижувалась до $1 \pm 0,5$ градуса за Цельсієм і знаходилась останні дві доби на субфібрильному рівні. Потім наступало її зниження до нормальних величин.

Виявлено, що гематологічні показники покращали на 7-8 день лікування присипкою з декаметоксином Асперсепт. В контрольній групі показники периферичної крові зрівнялись з дослідною групою на 2-3 доби пізніше.

Аналіз сечі тварин (питома вага, рН, визначення білка, цукру) до початку дослідів та в процесі лікування не виявив патологічних змін з боку видільної системи.

Таким чином, аналізуючи результати проведених досліджень на тваринах, закономірно зробити висновок про виражені протимікробні властивості присипки Асперсепт порівняно з прототипом - 0,1% присипкою декаміну, що дозволяє позитивно оцінити цей препарат місцевого використання для лікування хвороб, спричинених бактеріями, дріжджеподібними грибами та дерматофітами.

Результати застосування антимікробної присипки Асперсепт ілюструють наступні приклади.

Приклад 1. Хворий Т., 4 місяці. Мати хлопчика 3.03.98 р. звернулася до дерматолога з приводу висипу на волосистій частині голови, шиї, сідничних складках.

При огляді відмічена локалізація висипу на медіальній поверхні стегон, на сідницях, лопатках, спині, задній поверхні шиї в ділянці потилиці. Виявлена велика кількість дрібних, розміром до 0,2 см у діаметрі гнійників. Елементи висипу оточені слабко гіперемованим вінчиком, на сідницях зливаються між собою. Подекуди пустули вкриті геморагічними шкірками; в ділянці ануса поодинокі ерозії круглостої форми до 1 см в діаметрі.

Мікроскопічне дослідження мазків-відбитків з уражених ділянок шкіри показало наявність різноманітної грампозитивної та грамнегативної мікрофлори.

Діагноз. Перипорит.

Призначення. Дієта, стіл № 15. Полівітаміни, суспензія кларитина (десенсибілізуючий засіб). Місцево - ванночки з відваром дубової кори, череди, ромашки, нагідок. Протирання водним розчином калію перманганату (1:6000), присипання уражених ділянок шкіри присипкою Асперсепт після кожного туалету шкіри.

Після проведеного лікування на третій день 6.03.98 р. нових ерозій не виникло, всі ерозії заепітелізувалися, відмічена незначна гіперемія в місцях осередків ураження.

Лікування було продовжено на 2 доби. 9.03.98 р. констатовано одужання. В подальшому рекомендовано гігієнічний догляд за шкірою з метою профілактики рецидивів.

Приклад 2. Хвора М., 1 рік 3 міс.

25.02.97 р. мати дитини звернулася до лікаря-дерматолога з приводу появи висипу на шкірі промежин, на ділянці сідничних складок. Дитина неспокійна, плаче при підмиванні, погано спить. Рідше дівчинка не лікувалась.

При огляді виявлені в складках шкіри дрібні запальні вузлики червоного кольору з пухирцями на верхівці, оточені гіперемованим вінчиком. Елементи висипу не пов'язані з потовими порами, але містяться на шкірі, що мацерована потом. Вміст пухирців молочно-білого кольору.

Хвору обстежили лабораторно. Було проведено мікроскопічне дослідження вмісту вузликів. В них виявлено коко-бацилярну грампозитивну флору, грамнегативні палички.

Діагноз. Біла пітниця.

Призначення були зроблені 25.02.98 р. Ванночки з відварами трави череди та квітів ромашки, протирання уражених ділянок шкіри борним спиртом, припудрювання присипкою Асперсепт. На третій день, 28.02.98 р. після проведеного лікування стан дитини значно поліпшився. Дитина стала краще спати, активна, набула ваги. Гіперемія складок шкіри зменшилась, поверхня пухирців заепітелізувалась. 2.03.98 р. констатоване одужання. Рекомендовано гігієнічний догляд за шкірою дитини.

Приклад 3. Хворий Б., 71 рік, пенсіонер. 19.02.98 р. звернувся до дерматолога зі скаргами на свербіж та десквамацію в пахвинних складках.

При огляді на шкірі сідниць, в ділянці анального отвору, пахвинних та сідничних складок на фоні гіперемії помітні поодинокі ерозії, які зливаються між собою і наповнені серозно-слизовим ексудатом; в області сідничних складок поодинокі дрібні пустульозні елементи.

При мікроскопічному дослідженні мазків з ерозії, забарвлених за Грамом, виявлена грампозитивна флора (змішана), одиничні макрофаги та сегментоядерні лейкоцити до 10 в полі зору. При люмінісцентній мікроскопії лусочки люмінісцюють червоним кольором.

Діагноз. Еритразма.

Призначення. Внутрішньо - вітаміни, діазолін. Місцево - нанесення присипки Асперсепт на ділянки ураження 3-4 рази на день після проведення туалету та висушування складок шкіри м'якою тканиною. Можливе попереднє протирання ділянок шкіри Антисептиком.

Після проведеного лікування 23.03.98 р. стан

хворого поліпшився, свербіж та десквамація припинились. 25.02.98 р. констатоване одужання.

Приклад 4. Хворий Ш., 5 років.

Мати хлопчика 13.03.98 р. звернулася до дерматолога зі скаргами на появу на обличчі у дитини гіперемованої плями, на якій утворився пухирець, потім шкірка бурого кольору.

При огляді виявлено гіперемовану пляму з фліктеною на ній. Фліктена розташована під роговим шаром епідермісу. Серозний вміст фліктени місцями висох і осередки ураження вкриті коркою бурого кольору. При знятті корки виявлена ерозія. Місцями корка відокремилась і виявляються плями синювато-рожевого кольору.

Було проведено мікроскопічне дослідження серозного вмісту фліктени. Виявлені стрептококи.

Діагноз, імпетіго стрептококове.

Призначення були зроблені 13.03.98 р. Протирання здорової шкіри, яка оточує осередки імпетіго, камфорним, борним або саліциловим спиртом. Дитину не вмивати, не відвідувати дитячий садок до повного одужання. Осередки ураження присипати присипкою Асперсепт 3-4 рази на день.

Після проведення лікування 16.03.98 р. нових ділянок ураження не виникло; шкіра на ділянках ураження гіперпигментована. 18.03.98 р. констатоване одужання.

Рекомендовано гігієнічний догляд за шкірою дитини.

Порівняльний аналіз технічного вирішення, яке пропонується, з прототипом показав, що на сьогодні невідоме використання в дерматології антимікробної композиції, до складу якої входить декаметоксин, крохмаль та аеросил, для профілактики та лікування інфекційних хвороб шкіри. Присипка Асперсепт порівняно з прототипом вигідно відрізняється більш високою хіміотерапевтичною, десенсибілізуючою, обволікаючою та адсорбуючою дією.

Таким чином, технічне вирішення, яке пропонується, відповідає критерію "новизна".

Присипка Асперсепт з високою ефективністю застосовується при надлишковому пото- та сало-виділенні, запаленні складок шкіри з явищами гіперемії та набряку, ерітразмі, імпетіго, появі запрілостей у випадку недержання сечі, при виділеннях з піхви, при геморої; в педіатричній практиці для профілактики та лікування запрілостей I і II ступеню, які виникають у дітей при нерегулярному проведенні туалету, перегріванні дитини, недостатньому просушуванні складок шкіри після купання,

при використанні білизни з грубими швами та ін.

Асперсепт наносять на шкіру в місця ураження і складки між пальцями на руках і ногах, пахвинно-стегнові і міжсідничні складки, пахвові западини, складки черева, шиї, під молочними залозами у огрядних людей.

Для усунення гострих проявів захворювань шкіри препарат наносять на уражені ділянки 3-4 рази на день ватним тампоном або просіюють із флакону через марлеву серветку. Після одужання продовжують обробляти шкіру 1-2 рази на день протягом 5-7 днів.

Використання присипки Асперсепт дозволяє розв'язати важливу проблему охорони здоров'я населення - підвищити рівень профілактики, ефективності лікування, скоротити строки і зменшити захворюваність та вартість лікування інфекційних уражень шкіри, особливо у дітей, огрядних людей та хворих похилого віку.

Джерела інформації:

1. Задорожний Б.Я., Петров Б.Р. Довідник з дерматовенерології. - К: Здоров'я, 1986. - 476 с.
2. Машковский М.Д. Лекарственные средства. В 2-х томах. Т. 2. - Изд. 13-е, новое. - Харьков: Торсинг, 1997. - 592 с.
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства. В 2-х томах. Т. 2. - Изд. 11-е, стер.- М.: Медицина, 1983. - 576 с.
4. Палий Г.К. Лечебное, профилактическое и биологическое действие антимикробного препарата декаметоксина // Автореф. Дис. ... д-ра мед. наук. - Краснодар, 1973. - 25 с. - ДСП.
5. Борисенко К.К. Опыт лечения кератомикозов и эпидермофитии декаметоксином // Новые лекарственные препараты. Экспресс-информация. - 1974. - № 8. - С. 125-154.
6. Касько Ю.С., Палий Г.К. Декаметоксин в дерматологической практике // Вестник дерматологии и венерологии. - 1976. - № 11. - С. 17-22.
7. Пацаренюк О.В., Тищенко В.И., Палий Г.К., Касько Ю.С. Декаметоксин при лечении грибковых заболеваний // Дерматология и венерология. - 1976. - Вып. 11. - С. 35-38.
8. Об унификации методов определения чувствительности микроорганизмов к химиотерапевтическим препаратам // Приказ МЗ СССР № 250 от 13.03.1975 г. - Москва.

ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)
Україна, 01133, Київ-133, бульв. Лесі Українки, 26
(044) 295-81-42, 295-61-97

Підписано до друку _____ 2001 р. Формат 60х84 1/8.
Обсяг _____ обл.-вид. арк. Тираж 50 прим. Зам. _____

УкрІНТЕІ, 03680, Київ-39 МСП, вул. Горького, 180.
(044) 268-25-22
