



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **92800** (13) **U**
(51) МПК (2014.01)
A61K 31/00

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2014 01245**
(22) Дата подання заявки: **10.02.2014**
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: **10.09.2014**
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **10.09.2014, Бюл.№ 17**

(72) Винахідник(и):
**Палій Гордій Кіндратович (UA),
Геращенко Ігор Іванович (UA),
Назарчук Олександр Адамович (UA),
Чорнокнижний Сергій Ілліч (UA),
Палій Дмитро Володимирович (UA),
Кордон Юлія Володимирівна (UA),
Береза Богдан Миколайович (UA),
Буркот Віта Михайлівна (UA),
Гончар Оксана Олегівна (UA),
Задерей Наталія Василівна (UA),
Кравчук Павло Олександрович (UA)**
(73) Власник(и):
**ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М.І.
ПИРОГОВА,
вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018 (UA)**

(54) АНТИМІКРОБНИЙ ЗАСІБ АСПЕРСЕПТ ПЛЮС

(57) Реферат:

Антимікробний засіб містить антисептичний препарат декаметоксин. Також в своєму складі має сорбенти поліметилсилоксан, силікс, протимікробний препарат метронідазол та оксид цинку.

UA 92800 U

Корисна модель належить до медицини, а саме до антимікробних засобів, що використовують в хірургії, комбустіології, дерматології для профілактики, лікування інфекційних захворювань. Шкіра - важливий орган організму людини, який є відкритою системою з притаманними їй саморегулюючими функціями. В умовах надлишкового пото- та саловиділення, при підвищеній вологості у природних складках шкіри утворюються сприятливі умови для розвитку мікроорганізмів. Серед причин гнійно-запальних уражень шкіри велике значення має умовнопатогенна мікрофлора, зокрема мікроорганізми з резистентністю до антимікробних засобів.

Збудниками гнійно-запальних захворювань є стафілокок, який знаходиться часто в асоціаціях з кишковою паличкою, стрептококом, псевдомонадами, грибами *Candida*. Відомо, що комплексне лікування захворювань шкіри передбачає застосування місцевих засобів. Найпоширенішим є використання розчинних форм антисептичних лікарських препаратів (декасан, хлоргексидин, мірамистин, етакридину лактат, фурацилін, лініменти стрептоциду, грізеофульвін), а також мазь неоміцину, еритроміцину, леворину, декаміну та антимікробні присипки.

Застосування розчинних форм антисептичних лікарських препаратів не завжди дає достатній ефект, оскільки промивання розчинами не забезпечує достатньої концентрації препарату в рані протягом тривалого часу. Згідно з сучасними уявленнями, підходи лікування гнійно-запальних захворювань шкіри і м'яких тканин передбачає застосування лікарських засобів комбінованої дії.

Найбільш близьким аналогом до корисної моделі, що заявляється, є засіб для місцевої профілактики, лікування інфекційних уражень шкіри асперсепт, який містить у своєму складі декаметоксин (0,01-0,5 %); крохмаль висушений (70-90 %); аеросил (15-5 %); вода очищена (решта - до 100 %). Присипка Асперсепт проявляє високу антимікробну, десенсибілізуючу, обволікаючу та адсорбуючу дію. Асперсепт має антибактеріальну та протигрибкову активність, але характеризується недостатньою сорбуючою активністю [Пат. UA 39988 C2, опубл. 16.07.2001. - Бюл. № 6, 2001].

В основу корисної моделі "Антимікробний засіб асперсепт плюс" поставлена задача - зниження захворюваності, підвищення ефективності, скорочення строків та зниження вартості лікування і профілактики гнійно-запальних захворювань шкіри, м'яких тканин, спричинених грампозитивними, грамнегативними бактеріями, грибами роду *Candida*, а також профілактика і лікування інфекційних захворювань шкіри, які виникають внаслідок контамінації попіростей; запаленні складок шкіри з явищами гіперемії та набряку, при виділеннях з піхви, геморої та ін.

Поставлена задача вирішується антимікробним засобом, що містить антибактеріальний препарат декаметоксин, згідно з корисною моделлю, містить сорбенти поліметилсилоксан, силікс, протимікробний засіб метронідазол оксид цинку в такому співвідношенні компонентів, мас. %:

силікс	28,0-54,0
поліметилсилоксан	30,0-55,5
декаметоксин	1,15-2,0
метронідазол	4,5
ZnO	10,0.

Альтернативним може бути наступний склад присипки, мас. %:

силікс	50,5-63,5
поліметилсилоксан	30,0-43,0
декаметоксин	1,15-2,0
метронідазол	4,8
ZnSO ₄ ·7H ₂ O	0,2.

Основною діючою речовиною розробленої присипки є декаметоксин. Декаметоксин - [1,10 - Декамтиленбіс (N, N-диметилментоксикарбонілметил) амонію дихлорид] є поверхнево-активною речовиною, він змінює проникність мікробної клітини, приводячи до її деструкції та загибелі мікроорганізмів. На цьому ґрунтується антисептична дія препарату. Декаметоксин має широкий спектр антимікробної дії відносно грампозитивних (стафілокок, стрептокок, пневмокок) і грамнегативних (менінгокок, гонокок), коринебактерій, ентеробактерій, псевдомонад, найпростіші, дерматофіти, дріжджоподібні гриби роду *Candida*, хламідії і віруси, діє на антибіотикорезистентні штами бактерій. Препарат потенціює дію інших антимікробних засобів в процесі комплексної терапії. Декаметоксин у концентрації 0,01-8,0 мкг/мл діє бактерицидно на коринебактерії дифтерії. У концентрації 0,03-0,1 мкг/мл пригнічує утворення екзотоксину, а в бактерицидній концентрації інактивує екзотоксин коринебактерій дифтерії. На мікробні клітини препарат діє бактерицидно, споридно і фунгіцидно [Машковский М.Д. Декаметоксин

(Decamethoxinum) / М.Д. Машковский // Лекарственные средства. 15 издание, переработанное и дополненное - М.: Новая волна. Издатель Умеренков. 2007. - 953 с]. Декаметоксин підвищує чутливість бактерій до антибіотиків.

Сорбент поліметилсилоксан (ПМС). ПМС - білий, дрібнозернистий, легкосіпучий порошок без смаку і запаху, з розміром частин 0,16-0,25 мм, не вступає в хімічну взаємодію з водою, біологічними рідинами, органічними розчинниками. Має на відміну від інших сорбентів розвинену мезо- і макропористу структуру. Завдяки високій гідрофобності, макропористості, здатності утворювати різного типу зв'язки ПМС має необхідні умови для іммобілізації крупних молекул біологічноактивних сполук за рахунок слабких сил міжмолекулярної взаємодії. Суттєвою перевагою ПМС над іншими сорбентами є здатність не тільки адсорбувати гідрофобні і гідрофільні компоненти ранового вмісту, але і десорбувати, попередньо іммобілізований антисептичний препарат. При цьому повністю відновлюється вихідна сорбційна ємність ПМС, забезпечує пролонгацію антимікробної дії іммобілізованих протимікробних препаратів, підтримуючи постійність їх концентрації в оточуючому середовищі, додатково сприяє вилученню з рани токсинів, метаболітів, продуктів розпаду клітин.

Силікс - вискодисперсний пірогенний кремнезем, складається з гідратованих сферичних частинок середнього радіусу 4,35 нм, аерогелю, полікремнієвої кислоти ($\text{SiO}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$). Силікс дозволений до застосування в якості ентеросорбенту перорально, апікаційного сорбенту. Як матриця для іммобілізації лікарських засобів [Фармакопейная стаття 42У-82/224-889-00, "Силикс"].

Метронідазол (Metronidazolum) - білий, дещо зеленуватого відтінку кристалічний порошок. Малорозчинний у воді, погано розчиняється у спирті. Має протимікробну активність відносно до найпростіших (*Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, лямблій), облигатних анаеробних бактерій (споро- і неспороутворюючих - бактероїдів, клостридій, пептококів, пептострептококів), а також *Helicobacter pylori*. Неактивний щодо аеробних бактерій і грибів [Машковский М.Д. Метронидазол (Metronidazolum) / М.Д. Машковский // Лекарственные средства. 15 издание, переработанное и дополненное - М.: Новая волна. Издатель Умеренков. 2007. - 953 с.].

Присипку виготовляють на основі сорбентів, тому при потребі вона легко змивається водою, не забруднює білизну, одяг хворого, не сушить шкіру, не викликає подразнення, а також є індиферентною відносно декаметоксину.

Оскільки до складу найближчого аналога запропонованої антимікробної присипки входить антисептик декаметоксин, нами було розроблено ряд композицій присипок із вмістом декаметоксину і сорбентів. Для вибору найбільш ефективного складу присипки проводили дослідження протимікробних, протигрибкових властивостей композицій декаметоксину з ПМС, силіксом в різних кількісних співвідношеннях, з додаванням до їх складу оксиду цинку, ZnSO_4 та без додавання цинковмісних сполук (табл. 1).

Таблица 1

Склад розроблених присипок

№ п/п	Умовне позначення	Склад
1	М	Метронідазол - 100 %
2	Д	Декаметоксин - 100 %
3	ПД 1	Поліметилсилоксан - 95,24 % Декаметоксин - 4,76 %
4	ПД 2	Поліметилсилоксан - 96,62 % Декаметоксин - 3,38 %
5	ПД 3	Поліметилсилоксан - 96,52 % Декаметоксин - 3,48 %
6	М1	Силікс - 54 % Поліметилсилоксан - 30 % Декаметоксин - 1,5 % Метронідазол - 4,5 % ZnO-10 %
7	М2	Силікс - 41 % Поліметилсилоксан - 43 % Декаметоксин - 1,5 % Метронідазол - 4,5 % ZnO-10 %

Склад розроблених присипок

№ п/п	Умовне позначення	Склад
8	М3	Силікс - 28 %
		Поліметилсилоксан - 55,5 %
		Декаметоксин - 2 %
		Метронідазол - 4,5 %
		ZnO-10 %
9	М4	Силікс - 63,5 %
		Поліметилсилоксан - 30 %
		Декаметоксин - 1,5 %
		Метронідазол - 4,8 %
		ZnSO ₄ ·7H ₂ O-0,2 %
10	М5	Силікс - 50,5 %
		Поліметилсилоксан - 43 %
		Декаметоксин - 1,5 %
		Метронідазол - 4,8 %
		ZnSO ₄ ·7H ₂ O-0,2 %
11	М6	Силікс - 37,5 %
		Поліметилсилоксан - 55,5 %
		Декаметоксин - 2 %
		Метронідазол - 4,8 %
		ZnSO ₄ ·7H ₂ O-0,2 %
12	СЦ	Силікс - 95,24 %
		ZnSO ₄ -4,76 %

Протимікробну активність розроблених композиційних складів присипок вивчали відносно до грампозитивних та грамнегативних бактерій, протигрибкову дію на дріжджоподібних грибах роду *Candida*.

Антимікробні, протигрибкові властивості присипок вивчали за загальноприйнятою методикою методом послідовних серійних розведень препарату у рідких поживних середовищах. Посіви інкубували при 37 °С протягом 24 годин. Бактерицидну (фунгіцидну) дію препарату визначали шляхом посіву вмісту пробірок, в яких спостерігали відсутність росту, на відповідні щільні поживні середовища. Результати враховували через 24, 48 годин. Дані про антимікробну активність присипок наведені у табл. 1-4.

Приклад 1

Таблиця 2

Антимікробна активність присипок по відношенню до *S. aureus* (n 5)
(в перерахунку на декаметоксин, мкг/мл)

№ п/п	Умовне позначення	Кількість декаметоксину в складі присипки (мкг/мл)	МБсК*	МБцК**	р***
			мкг/мл		
1	Д	1000	1,56±0,24	3,12±0,48	-
2	ПД1	47,6	4,06±0,94	6,25±1,71	<0,05
3	ПД2	33,8	4,25±1,16	6,8±1,04	<0,05
4	ПД3	34,8	4,38±1,2	7,0±1,07	<0,05
5	М1	15,0	3,38±0,37	5,25±0,92	<0,05
6	М2	15,0	3,38±0,37	5,25±0,92	<0,05
7	М3	20,0	2,45±0,71	3,5±0,61	<0,05

Продовження таблиці 2

Антимікробна активність присипок по відношенню до *S. aureus* (n 5)
(в перерахунку на декаметоксин, мкг/мл)

№ п/п	Умовне позначення	Кількість декаметоксину в складі присипки (мкг/мл)	МБсК*	МБцК**	р***
			мкг/мл		
8	М4	48,0	2,63±0,46	4,5±0,75	<0,05
9	М5	15,0	3,0±0,46	5,25±0,92	<0,05
10	М6	20,0	1,75±0,31	3,5±0,61	<0,05
11	СЦ	47,6	20,0±3,06	35±6,12	<0,05

% Мінімальна бактеріостатична концентрація; ** - Мінімальна бактерицидна концентрація (по декаметоксину); *** - в порівнянні з декаметоксином (0,1 %)

Дослідження антимікробних властивостей присипок проводили на музейному клінічних штаммах *S. aureus* (n 5). Усі виділені мікроорганізми були наділені типовими видовими, морфологічними, тінкторіальними, культуральними та біохімічними властивостями.

Дослідженнями композицій ДКМ з сорбентами статистично достовірно встановлено високі протимікробні властивості композиційних складів присипок М3, М4, М6, що свідчить про високу антимікробну активність антисептика декаметоксину при поєднанні його з сорбентами (силікс, поліметилсилоксан; табл. 2).

Додавання оксиду цинку також не знижує протимікробну дію основної діючої речовини в складі композиції. Ефективну бактерицидну дію спостерігали при застосуванні в складі присипки $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (0,2 %). Концентрація декаметоксину 1,15-2 % (в перерахунку на суху речовину) є оптимальною в складі присипки з силіксом (28 %), поліметилсилоксаном (55,5 %), оксидом цинку (10 %), метронідазолом (4,5 %), забезпечуючи достатню протимікробну дію на штами стафілококу, які найчастіше колонізують ранові поверхні, викликають розвиток гнійно-запальних ускладнень ран.

Приклад 2

Таблиця 3

Антимікробна активність присипок відносно до *E. coli* (n 5)
(в перерахунку на декаметоксин, мкг/мл)

№ п/п	Умовне позначення	Кількість декаметоксину в складі присипки (мкг/мл)	МБсК*	МБцК**	р***
			мкг/мл		
1	Д	1000	6,24±0,96	10,92±1,91	-
2	ПД1	47,6	10,0±1,53	17,5±3,06	<0,05
3	ПД2	33,8	11,9±2,08	17,0±0	<0,05
4	ПД3	34,8	12,25±2,14	17,5±2,78	<0,05
5	М1	15,0	10,5±1,84	13,5±1,5	<0,05
6	М2	15,0	10,5±1,84	12,0±1,84	<0,05
7	М3	20,0	8,0±1,22	12±2,0	<0,05
8	М4	48,0	6,75±0,75	12,0±1,84	<0,05
9	М5	15,0	8,25±1,84	12,0±1,84	<0,05
10	М6	20,0	7,0±1,22	12±2,0	<0,05
11	СЦ	47,6	22,5±2,5	40±6,12	<0,05

* - Мінімальна бактеріостатична концентрація; ** - Мінімальна бактерицидна концентрація (по декаметоксину); *** - в порівнянні з декаметоксином (0,1 %)

Часто причиною гнійно-запальних захворювань є грамнегативні мікроорганізми, серед яких значну частку займає кишкова паличка. Вивчали антимікробні властивості присипки на 5

клінічних штамів *E. coli*, які мали типові видові, морфологічні, тінкторіальні, культуральні, біохімічні властивості.

Результати дослідження протимікробних властивостей розроблених складів присипок щодо штамів *E. coli* наведені у табл. 3.

Одержані результати досліджень показали гарні протимікробні властивості присипок з вмістом антисептичного лікарського препарату декаметоксину від 1,5 до 2,0 % в перерахунку на суху речовину. Встановлено, що додавання цинковмісних сполук (ZnO до 10 %; $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$ до 0,2 %) не знижувало протимікробної дії декаметоксину на *E. coli*. Потенціювання протимікробної активності декаметоксину спостерігали щодо кишкових паличок в присутності ZnO до 10 %, $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$ до 0,2 %, в порівнянні з композиційним складом присипок антисептика лише з сорбентами. Також потенціювання протимікробної активності присипок відмічали при комбінації двох сорбентів (ПМС, силікс) з декаметоксином в порівнянні з застосуванням лише однієї речовини.

Приклад 3

Таблиця 4

Антимікробна активність присипок відносно до *C. albicans* (n 5)
(в перерахунку на декаметоксин, мкг/мл)

№ п/п	Умовне позначення	Кількість декаметоксину в складі присипки (мкг/мл)	МФСК*	МФЦК**	p***
			мкг/мл		
1	Д	1000	9,36±1,56	18,73±3,13	-
2	ПД1	47,6	12,5±0	25,0±0	<0,05
3	ПД2	33,8	8,5±0	15,3±1,7	<0,05
4	ПД3	34,8	8,75±0	15,75±1,75	<0,05
5	М1	15,0	8,25±1,84	16,5±3,67	<0,05
6	М2	15,0	5,25±0,92	10,5±1,84	<0,05
7	М3	20,0	8,0±1,22	14±2,45	<0,05
8	М4	48,0	9,0±1,5	13,5±1,5	<0,05
9	М5	15,0	9,0±1,5	15,0±0	<0,05
10	М6	20,0	14,0±2,45	18±2,0	<0,05
11	Сц	47,6	45,0±5,0	120±20	<0,05

* - Мінімальна бактеріостатична концентрація; ** - Мінімальна бактерицидна концентрація (по декаметоксину); *** - в порівнянні з декаметоксином (0,1 %)

Протигрибкові властивості розробленої антимікробної присипки вивчали на 5 госпітальних штамів *C. albicans*, виділених від хворих. Всі виділені штами *C. albicans*, які відібрали для дослідження, мали типові видові, морфологічні, тінкторіальні, культуральні, біохімічні властивості.

Протигрибкові властивості розроблених складів присипок відносно до штамів *C. albicans* наведені в табл. 4.

За результатами досліджень протигрибкових властивостей антимікробних присипок найвищу активність щодо штамів *C. albicans* спостерігали у зразків М3, М4, М5. На основі цих даних можна судити про те, що оптимальними концентраціями декаметоксину, необхідними для забезпечення ефективної протигрибкової дії є 1,5-2,0 г декаметоксину в 100 г присипки. Результати дослідження свідчать про те, що протигрибкові властивості декаметоксину дещо посилюються присутності ПМС та силіксу, в порівнянні з його комбінаціями лише з одним із даних сорбентів. Вміст ZnO (10 %), $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$ (0,2 %) також помірно потенціює протимікробну дію антисептичного препарату декаметоксину на *C. albicans*.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Антимікробний засіб, що містить антисептичний препарат декаметоксин, який **відрізняється** тим, що в своєму складі має сорбенти поліметилсилоксан, силікс, протимікробний препарат метронідазол та оксид цинку в такому співвідношенні компонентів, мас. %:

28,0-54,0

поліметилсилоксан	30,0-55,5
декаметоксин	1,5-2,0
метронідазол	4,5
ZnO	10,0,
альтернативним складом присипки може бути наступний, мас. %:	
силікс	50,5-63,5
поліметилсилоксан	30,0-43,0
декаметоксин	1,5-2,0
метронідазол	4,8
ZnSO ₄ ·7H ₂ O	0,2.

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601