



УКРАЇНА

(19) UA (11) 17679 (13) A

(51)6 A 61 K 9/08, 31/14

ДЕРЖАВНЕ  
ПАТЕНТНЕ  
ВІДОМСТВО

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

без проведення експертизи по суті  
на підставі Постанови Верховної Ради України  
№ 3769-XII від 23 XII 1993 р

Публікується  
в редакції заявника

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

1

(21) 95031424

(22) 30.03.95

(24) 20 05 97

(46) 31 10 97. Бюл. № 5

(47) 20 05.97

(56) 1 Палій Г.К. Лечебное, профилактическое и биологическое действие антимикробного препарата декаметоксина // Автореф дис. д-ра мед. наук. – Краснодар, 1973 – С 25 – ДСП.

2 Об унификации методов определения чувствительности микроорганизмов к химиотерапевтическим препаратам // Приказ МЗ СССР № 250 от 13.03 75, Москва.

3. Борисенко К.К. Опыт лечения кератомикозов и эпидермофитии декаметоксином // Новые лекарственные препараты. Экспресс-информация – 1974 – № 8. – С. 125–154.

4 Касько Ю.С., Палій Г.К. Декаметоксин в дерматологической практике // Вестник дерматологии и венерологии. – 1976. – № 11. – С. 17–22.

5 Пацаренюк О.В., Тищенко Е.И., Палій Г.К., Касько Ю.С. Декаметоксин при лечении

2

грибковых заболеваний // Дерматология и венерология. – 1976. – Вып 11 – С 35–38.

6. Реброва Р.М. Сравнительное изучение действия декамина и декаметоксина на грибы рода Кандида, дифтерийные бактерии и патогенные стафилококки // Вестник дерматологии и венерологии. – 1971 – № 11 – С 76–77

(72) Палій Гордій Кіндратович, Ковальчук Валентин Петрович, Ковет Тамара Олександрівна, Палій Віктор Гордійович, Палій Ірина Гордіївна

(73) Палій Гордій Кіндратович (UA)

(57) 1. Антимікробний засіб, що містить активну речовину – похідне четвертинних амонієвих сполук, який відрізняється тим що як активну речовину використовують декаметоксин при наступуючому співвідношенні компонентів (%):

Декаметоксин	0,05–0,25
Спирт 40%	До 100 0

2. Спосіб лікування та профілактики інфекційних уражень шкіри за допомогою антимікробного засобу на основі декаметоксину.

Винахід належить до медицини, а саме – до антимікробних засобів, що використовуються в дерматології для профілактики та лікування інфекційних уражень шкіри. Інфекційні ураження шкіри: епідермофітія, трихофітія, висівковидний лишай, гнійничкові захворювання шкіри, а також екзема та сікоз входу носа, багатоформна ек-

судативна еритема, виразково-некротичний гінгівіт спричиняються мікроорганізмами, і часто викликають сенсibiliзацію хворих до мікробних антигенів, яка призводить до запалення шкіри, гіперемії, набряку. Комплексне лікування згаданих захворювань шкіри полягає у застосуванні загальних та місцевих засобів.

(19) UA (11) 17679 (13) A

Для місцевого лікування найпоширенішим є використання водних розчинів Іхтіолу, резорцину, етакридіну лактату, фурациліну, водно-спиртового розчину нітрофунгіну, лініментів стрептоциду, грізеофульвіну, а також змащування мазями неоміцину, еритроміцину, леворіну, декаміну та Ін. До недоліків цих препаратів відноситься те, що вони мають досить вузький спектр антимікробної активності, або мають роз'ятруючу дію на шкіру, чи спричиняють загальну токсичну дію на організм людини при всмоктуванні та Ін.

Найбільш близьким до винаходу, що за-являється, є спосіб лікування інфекційних уражень шкіри з використанням препарату декаміну, який за своєю хімічною будовою є бісхетвертинним амонієвим похідним.

Метою винаходу, що пропонується, є зниження захворюваності, підвищення ефективності, скорочення строків та зниження вартості лікування і профілактики інфекційних уражень шкіри.

Поставлена мета досягається тим, що лікування проводять шляхом змащування шкіри препаратом з комерційною назвою антифунгін, який володіє високою протимікробною, десенсибілізуючою дією і має такий склад (%):

Декаметоксин	0,1
Спирт	99,9

Основною діючою речовиною препарату антифунгін 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, дріжджоподібні гриби, аспергіли, збудники епідермофітії, трихофітії, мікроспорії, еритразми, плісняві гриби. Декаметоксин підвищує чутливість бактерій до антибіотиків.

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

Антифунгін має протимікробні і десенсибілізуючі властивості, що позитивно впливає на підвищення лікувальної ефективності препарату при інфекційних ураженнях шкіри [1]. Антифунгін виготовляють на 40% спирті, який сприяє кращому проникненню декаметоксину у епідермальний шар шкіри.

Дослідження антимікробних властивостей антифунгіну проводили на музейних свіжовиділених штамах дріжджеподібних грибів, грампозитивних та грамнегативних

бактерій, патогенних грибах, які мали типові видові, морфологічні, тінкторіальні, культуральні та біохімічні властивості.

Антимікробні властивості антифунгіну вивчали за допомогою методу послідовних серійних розведень препарату у рідких поживних середовищах, які є селективними для даного мікроорганізму згідно з загально прийнятою методикою [2]. Посіви вирощували при 37° С протягом 24 годин, 48 годин, 10 днів в залежності від виду збудника. Фунгіцидну дію антифунгіну визначали шляхом висівів з дослідних пробірок на відповідні щільні поживні середовища з подальшим обліком результатів через 24, 48 годин, 5, 10 днів. Дані щодо антимікробної активності антифунгіну (мкг/мл) наведені у табл. 1.

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

Виявлення специфічної лікувальної ефективності антимікробного складу "Антифунгін" проводили на моделях місцевої гнійної інфекції, експериментальній моделі кандидозного ураження шкіри, а також експериментальній трихофітії [3, 4, 5].

Для одержання експериментальної гнійної рани у заморських свинок і пацюків на боковій поверхні спинки тварини вистригали шерсть на ділянці 5 x 5 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 зависі, яка містить 2 млрд колонієутворюючих одиниць (КУО). Другій серії тварин подібним шляхом вводили 4 млрд зависі 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 заморських свинок були наступні: шерсть епілювали на спині та боках тварин. Потім 10-денну культуру гіпсового трихофітону змішували з волоссям, яке містило спори грибів. Епільовану поверхню шкіри скарифікували до появи лімфи і втирали цю суміш в пошкоджену шкіру. На 4–5 добу на шкірі з'являвся трихофітозний струп.

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

Лікувальну ефективність препарату антифунгін при інфекційних ураженнях шкіри різними видами збудників (стафілокок, *Candida albicans*, гіпсовий трихофітон) оцінювали у порівнянні з контролем. Препаратом порівняння був 0,1% розчин декаміну [6].

Лікування тварин антифунгіном починали на 4-5 добу. Осередки уражень змащували 2-3 рази на день. Тривалість місцевого лікування тварин залежала від виду збудника (6-10 днів). Результати досліджень аналізували математично-статистичним методом за загально прийнятою методикою (ГФ XI, вип. 1, с.199). Порівняльна оцінка експериментальної ефективності антифунгіну та розчину декаміну наведена у табл. 2.

Як видно з табл. 2, антифунгін має лікувальну дію у тварин з місцевою стафілококовою інфекцією. На це 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 1% розчином декаміну, видужання наступало значно повільніше.

Досить висока ефективність антифунгіну в порівнянні з контрольною групою виявлена у лікуванні тварин з місцевою кандидозною інфекцією. Лікування дерматомікозів завжди супроводжується довготривалим використанням різноманітних лікарських препаратів, що пов'язано з тим, що трихофітон утворює спори, які розповсюджуються у волоссі та клітинах шкіри. Тому одержані результати лікування антифунгіном експериментальної трихофітії у порівнянні з 0,1% розчином декаміну заслуговують позитивної оцінки.

Окрім того, до початку експерименту досліджували вихідні і гематологічні показники крові (кількість гемоглобіну, еритроцитів, тромбоцитів, лейкоцитарну формулу та швидкість осідання еритроцитів). В процесі лікування гематологічні показники досліджували щотижнево. Встановлено, що процес розвитку місцевого стафілококового або кандидозного гнійного ураження шкіри характеризується лейкоцитозом, зміною лейкоцитарної формули та прискоренням ШОЕ, яка в середньому дорівнювала  $26 \pm 4$

мм/год. Слід зауважити, що гематологічна картина у більшості тварин відповідала важкості перебігу інфекційного процесу. Мала місце гіпертермія на  $1-3^{\circ}\text{C}$ . 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 на  $1 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$  і знаходилась останні дві доби на субфібрильному рівні. Потім наступало її зниження до нормальних величин.

Показано, що гематологічні показники покращали на 7-8 день лікування тварин антифунгіном. 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 приведених досліджень, закономірно зробити висновок про виражені протимікробні властивості антифунгіну порівняно з прототипом - 0,1% розчином декаміну, що дозволяє позитивно оцінити цей препарат місцевого використання для лікування хвороб, спричинених бактеріями, дріжджеподібними грибами та дерматофітами.

Порівняльний аналіз технічного вирішення, яке пропонується, з прототипом показав, що на сьогодні невідоме використання в дерматології для профілактики та лікування інфекційних хвороб шкіри антимікробної композиції, до складу якої входять декаметоксин та 40% спирт. Антифунгін порівняно з прототипом вигідно відрізняється більш високою хіміотерапевтичною активністю, а також десенсибілізуючою дією.

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

Антифунгін використовують для лікування грибкових уражень шкіри: епідермофітії, трихофітії, грибкових екзем, кандидозу та профілактики цих захворювань.

Препарат показаний при кандидамікозних ураженнях шкіри, слизової оболонки ротової порожнини та зіву, еритразмі, сквамозно-гіперкератичній, інтертригінозній та інтертригінозно-гіперкератичній формах епідермофітії, висівковидному лишай, гнійничкових захворюваннях шкіри, які викликані стійкими до антибіотиків коковими бактеріями, а також при екземі та сікозі входу носа, багатоформній ексудативній еритемі, виразково-некротичному гінгівіті.

Для усунення гострих проявів змащують уражені ділянки шкіри 2-3-4 рази на день до зникнення клінічних симптомів захворюван-

ня протягом 14–20 днів. Після одужання продовжують змащувати шкіру 1–2 рази на день протягом 3–5 тижнів.

Гнійничкові захворювання шкіри, обумовлені коковою групою мікроорганізмів, зокрема фолікуліт та сікоз в ділянці обличчя, лікують, змазуючи уражені ділянки препаратом 2–3 рази на день до остаточного одужання. Для запобігання рецидивів продовжують змащувати 1–2 рази на тиждень протягом 4–6 тижнів.

Звичайно застосовують нерозведений розчин; при запальних явищах та при підвищеній чутливості до препарату або у випадках появи подразнень шкіри препарат розводять дистильованою водою у співвідношенні 1:1 чи 1:2.

Антифунгін дозволяє розв'язати важливу проблему охорони здоров'я населення – підвищити ефективність профілактики, скоротити строки і зменшити вартість лікування інфекційними ураженнями шкіри.

Таблиця 1

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>A. niger</i>	1	7,8	15,6
<i>A. sydowi</i>	1	7,8	15,6
<i>P. puberulum</i>	1	7,8	15,6

Таблиця 2

Порівняльна оцінка ефективності антифунгіну та розчину декаміну при стафілококовому, кандидозному ураженнях шкіри та експериментальній трихофітії

Препарати	Кількість тварин	Клінічні критерії ефективності, строки				
		ліквідація перифокальної реакції, години	очищення рани, години	поява грануляцій, години	виповнення рани грануляціями, доба	початок крайової епітелізації, доба
Стафілококова місцева гнійна інфекція шкіри						
Антифунгін	30	40±6	50±2	48±2	6	7
0,1% розчин декаміну	30	56±12	64±4	68±4	8	10
p		<0,05	<0,01	<0,001	<0,05	<0,05

Продовження табл. 2

Препарати	Кількість тварин	Клінічні критерії ефективності, строки				
		ліквідація перифокальної реакції, години	очищення рани, години	поява грануляцій, години	виповнення рани грануляціями, доба	початок крайової епітелізації, доба
Кандидозна місцева гнійна інфекція шкіри						
Антифунгін 0,1% розчин декаміну р	30	46±10	68±2	78±4	7	8
	30	70±8	78±3	96±12	9	10
		<0,01	<0,01	<0,01	<0,05	<0,05
Експериментальна трихофітія шкіри						
Антифунгін 0,1% розчин декаміну р	30	96	168	216	0	10
	30	96	216	288	0	20
		<0,05	<0,05	<0,05		<0,05

Упорядник

Техред М.Келемеш

Коректор М. Куль

Замовлення 4245

Тираж

Підписне

Державне патентне відомство України,  
254655, ГСП, Київ-53, Львівська пл., 8

Відкрите акціонерне товариство "Патент", м. Ужгород, вул.Гагаріна, 101

