



УКРАЇНА

(19) UA (11) 3873 (13) U  
(51) 7 A61K31/695МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ  
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під  
відповідальність  
власника  
патенту

## (54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ АБСЦЕСІВ І ФЛЕГМОН ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЕВОЇ ДІЛЯНКИ

1

(21) 20040402758

(22) 15.04.2004

(24) 15.12.2004

(46) 15.12.2004, Бюл. № 12, 2004 р.

(72) Барило Олександр Семенович, Палій Гордій  
Кіндратович, Геращенко Ігор Іванович(73) Вінницький національний медичний  
університет ім.М.І. Пирогова(57) 1. Спосіб лікування абсцесів і флегмон щелепно-лицевої ділянки, що включає промивання вогнища запалення озонованим розчином, який **відрізняється** тим, що після озонотерапії виконують детоксикацію вогнища запалення композицією, що містить поліметилсилоксан, високодисперсний двооксид кремнію і поверхнево-активну речовину, змінного в залежності від фази ранового

2

процесу складу при такому співвідношенні компонентів, мас. %:

поліметилсилоксан	19,6 - 49,0
високодисперсний двооксид кремнію	50,0 - 80,0
поверхнево-активна речовина	0,4 - 1,0.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що як поверхнево-активну речовину використовують твін-80 або декаметоксин.3. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що в 1-й фазі ранового процесу місцево застосовують композицію з максимальним вмістом високодисперсного двооксиду кремнію – 80 %, а у міру зменшення запалення і набряку застосовують композицію з меншим вмістом високодисперсного двооксиду кремнію - до 50 %.

Корисна модель відноситься до медицини, стосується нових технологій лікування на основі озонотерапії і застосування синтетичних високодисперсних кремнеземів і поліорганосилоксанів, які мають високу ранодіючу здатність, і може бути використана у гнійній щелепно-лицевій хірургії.

Відомо про чисельні приклади місцевого медикаментозного лікування гнійних ран. У першій, ексудативній фазі ранового процесу одним з ефективних підходів є лікування за допомогою дегідратуючих препаратів, наприклад мазями "Левосин" і "Левомеколь" на осмотично-активній поліетиленоксидній основі [1], гідрофільним поршковим сорбентом на основі високодисперсного двооксиду кремнію "Полісорб" [2]. При застосуванні цих препаратів досягається направлений транспорт ексудату і разом з ним білка, мікроорганізмів, бактеріальних токсинів, низькомолекулярних метаболітів з рани назовні. Детоксуюча дія "Полісорбу", крім того, обумовлена здатністю адсорбувати з ексудату і мінно утримувати патогенні білкові субстанції; у тому числі мікробні ферменти, ендо- і екзотоксини, та мікроорганізми. Отже дегідратація гнійного вогнища сприяє зменшенню набряку і запальної реакції

і в першій фазі ранового процесу є патогенетично обґрунтованою. Проте надто висока дегідратуюча дія може призвести до пересушування тканин і зашкодити росту грануляцій. Тому у другій, репаративній, фазі ранового процесу доцільно застосовувати препарати зі зниженою гідрофільністю.

Серед гідрофобних сорбентів відомий ксерогель метилкремнієвої кислоти - поліметилсилоксан, який забезпечує місцеву детоксикацію рани, сорбуючи патогенні білки, і завдяки пористій структурі, середньо і низькомолекулярні речовини [3]. Для аплікаційної сорбції застосовують поліметилсилоксан як в нативному етані, так і з імобілізованими на його поверхні антибіотиками. Наприклад, відомі комплексні препарати "Імосгент" і "Гентаксан" [4]. Проте, поліметилсилоксан і препарати на його основі є гідрофобними речовинами, погано змочуються раневим ексудатом, що не забезпечує достатньої дегідратації тканин в першій фазі ранового процесу.

Уваги заслуговує поєднання гідрофільних та гідрофобних сорбентів, що забезпечує сорбцію з рани максимально широкого спектру патогенних речовин і мікрофлори. За принципом комбінації гідрофільних і гідрофобних сорбентів розроблені

U  
(13)3873  
(11)UA  
(19)

засоби, які забезпечують очищення рани як за рахунок вибіркової сорбції, так і дренажного ефекту [5]. Наприклад, відомо про композиційний ранозцілюючий препарат "Флотоксан", до складу якого входять гідрофільний і гідрофобний сорбенти в суміші з поверхнево-активною антимікробною речовиною - етонієм [6]. Препарат володіє антимікробною та осмотичною активностями, здатністю сербувати білки, бактерії і їх токсини, метаболіти середньої маси і утримувати їх, перешкоджаючи резорбції крізь ранову поверхню. Крім того, за рахунок активації протеазної активності раневого вмісту, препарат проявляє протеолітичні властивості. Проте, спектр антимікробної дії препарату недостатній; зокрема він малоєфективний щодо аеробної мікрофлори, яка характерна для гнійно-запальних захворювань щелепно-лицевої ділянки.

Прототипом корисної моделі є спосіб лікування гнійної інфекції за допомогою озону [7, 8]. Завдяки промиванню запального вогнища озонуваними розчинами повністю пригнічується ріст стафілококів, кишкової і синегнійної паличок, протея, клібсії. Під впливом озонотерапії у хворих підвищується фагоцитарна і лейкоцитарна активність, покращується мікроциркуляція. Основною мішенню дії озону є мембрани клітин, в яких відбувається окислювальна деструкція біліпідного шару (накопичення лізофосфатидів, окислених стеринів і вільних жирних кислот, зміна фосфоліпідного складу) і білків (утворюються ковалентні міжмембранні зв'язки, відбувається окислення тиолових груп). Однак при використанні озону одночасно із загибеллю мікрофлори відбувається накопичення токсичних продуктів озонлізу біомембран, концентрація яких зростає із збільшенням дози озону.

В основу корисної моделі поставлено завдання шляхом детоксикації вогнища запалення сорбційною композицією, підвищити ефективність лікування гнійних ран щелепно-лицевої ділянки на різних стадіях раневого процесу.

Поставлена мета досягається тим, що спосіб лікування абсцесів і флегмон щелепно-лицевої ділянки, який включає промивання вогнища запалення озонуваним розчином, згідно з корисною моделлю додатково містить детоксикацію вогнища запалення композицією поліметилсилоксану, високодисперсного двооксиду кремнію і поверхнево-активної речовини, змінного, в залежності від фази раневого процесу, складу, при такому співвідношенні компонентів, мас. %:

Поліметилсилоксан	- від 19,6 до 49,0;
Високодисперсний двооксид кремнію	- від 80,0 до 50,0;
Поверхнево-активна речовина	- від 0,4 до 1,0%.

В якості поверхнево-активної речовини використовують твін-80 або декаметоксин.

Для санації гнійного вогнища ми пропонуємо використовувати дистильовану воду, або фізіологічний 0,9% розчин хлориду натрію, які ехтепрое насичують озonom шляхом барботажу, концентрація активного озону в такому розчині становить 12-20 мг/л. Озонуваним розчином здійснюють дренаж порожнини за допомогою

силіконової трубки з отворами.

Для приготування адсорбуючої композиції в якості гідрофільного компонента використовують синтетичний високодисперсний діоксид кремнію  $(\text{SiO}_2)_\infty$ , який дозволений для медичного застосування у вигляді препаратів «Полісорб» і «Силікс» [2, 9]. Як гідрофобну складову використовують поліметилсилоксан - ксерогель метилкремнієвої

кислоти загальної формули  $(\text{CH}_3\text{SiO}_{1,5})_\infty$ , дозволений для використання у медичній практиці як матриця для іммобілізації лікарських препаратів [3, 4]. Поліметилсилоксан одержують шляхом висушування гідрогелю метилкремнієвої кислоти - медичного препарату «Ентеросгель». Поліметилсилоксан не змочується водою, тому до складу композиції в якості гідрофілізатора уведено твін-80 або декаметоксин. Нейногенна поверхнево-активна речовина твін-80 широко застосовується у фармацевтичній практиці для стабілізації емульсій і лініментів, а також як допоміжна речовина при виготовленні мазевих основ і супозиторіїв [10]. Катіонна поверхнево-активна речовина декаметоксин відома як антисептичний засіб і консервант очних крапель [11]. Раніше в якості гідрофілізаторів гідрофобних порошоків твін-80 і декаметоксин не застосовували.

Заявлений метод лікування абсцесів і флегмон щелепно-лицевої ділянки здійснюють наступним чином.

Озоно-кисневу суміш здобувають за допомогою озонатора "ОЗОН 3К" або іншого приладу. У скляному флаконі для інфузійних розчинів місткістю 500 мл проводять барботаж дистильованої води або 0,9% фізіологічного розчину хлориду натрію. Кінцева концентрація озону в дистильованій воді становить 12 мг/л, в фізрозчині - 20 мг/л. Вимірювання концентрації розчиненого озону виконують йодометричним або спектрофотометричним методом.

Рану промивають розчином озону а шприца Жане через дренажну трубку з силіконової резини з отворами. Через 15-20 хв після завершення озонотерапії порожнину заповнюють (інсуфлюють) адсорбуючою композицією або за допомогою трубки вводять суспензію композиції на гліцерині, дистильованій воді, або фізрозчині. Склад композиції і рідкий носій підбирають в залежності від фази раневого процесу.

Композицію готують заздалегідь наступним чином:

До відваженої кількості ентеросгелю додають 0,25% водний розчин поверхнево-активної речовини, перемішують при кімнатній температурі протягом 20-30 хвилин, висушують до постійної ваги в сушильній шафі або в струмі теплого повітря при температурі від 70 до 80°C і отриманий ксерогель диспергують. Одержаний продукт змішують з відваженою кількістю високодисперсного двооксиду кремнію протягом 20-30 хвилин.

Наводимо конкретний приклад приготування композиції.

Приклад 1. До 196 г ентеросгелю додали 160 г 0,25% водного розчину твіну-80, ретельно перемішували при кімнатній температурі протягом 20

хвилин. Утворену однорідну текучу масу сушили до постійної ваги в сушильній шафі при температурі 70°C і отриманий ксерогель диспергували. До отриманого таким чином продукту додавали 80,0 г високодисперсного двооксиду кремнію і перемішували протягом 30 хвилин. Одержаний порошок кількісно переносили у пластикову банку і закупорювали. Вихід препарату 99,6 г.

Інші приклади одержання композиції наведені в табл. 1.

Нами встановлено, що поверхнево-активні речовини твін-80 і декаметоксин можуть гідрофілізувати у водних розчинах гідрофобну поверхню поліметилсилоксану, після чого висушений продукт змішується з гідрофільним двооксидом кремнію у будь-яких співвідношеннях з утворенням стійкого продукту, а також легко змочується водою. Завдяки набутих гідрофільним властивостям композиція швидко змочується раневим екссудатом, а також утворює стійкі зависі з лікарськими рідинами.

Водопоглинальну властивість композиції вивчали методом діалізу крізь напівпроникну мембрану за стандартною методикою [1]. Через фіксовані проміжки часу протягом доби визначали показник природу маси препарату в процентах. У таблиці 2 наведені результати для композицій, виготовлених за прикладами 1-5.

Як видно, у порівнянні з високо гідрофільним силіком осмотичні властивості розробленої композиції закономірно убавують із збільшенням в її складі гідрофобного поліметилсилоксану. Композиція із приблизно однаковим вмістом гідрофільного і гідрофобного компонентів (приклад 5) майже у 2,5 рази поступається за цим показником високодисперсному двооксиду кремнію. Таким чином, цілеспрямованою зміною складу композиції забезпечується диференційований дегідратуючий вплив на вогнище запалення, що ставилося як одна з цілей корисної моделі.

Специфічну білоксорбційну здатність композиції визначали за ФС 42У-82/224-889-00, "Силікс" [9]. У ряд пробірок вносили по 40 мг високодисперсного двооксиду кремнію, поліметилсилоксану і композиції, виготовленої за прикладами 1-5. У пробірки додавали по 4 мл 0,6% розчину желатини і помірно перемішували на апараті для струшування протягом 1 години, після чого суспензії центрифугували (3000 об/хв, 40 хв) і в центрифугаті біуретовим методом вимірювали рівноважну концентрацію білка. Величину адсорбції визначали як різницю між вихідною і рівноважною концентраціями білка, яку відносили до 1 г сорбенту.

Аналогічно визначали адсорбційну здатність до речовин середньої молекулярної ваги (маркер - конго червоний,  $M=697$  у.о.). Випробування проводили за ФС 42У67-62-96 "Ентеросгель" [12]. Наважки сорбентів становили по 30 мг. До суміші додавали відмірену кількість барвника конто червоного з відомою вихідною оптичною густиною розчину (визначається спектрофотометрично). Після проведення сорбції протягом 1 години при інтенсивному струшуванні проводили повторне вимірювання оптичної густини розчину. Величину адсорбційної ємності у мг/г визначали за спеціальною формулою, що враховує зміну оптич-

ної густини розчину барвника від величини сорбції в розчині.

Результати досліджень, які наведені у табл. 3., свідчать про те, що в заявляемому інтервалі співвідношення компонентів композиція проявляє як високу білоксорбуючу здатність (від 195 до 256 мг/г), так і спроможність сорбувати середньомолекулярні метаболіти (від 4,2 до 11,0 мг/г). Винахідницький рівень заявленого рішення полягає в тому, що твін-80 і декаметоксин крім гідрофілізуючої дії відносно гідрофобної речовини - поліметилсилоксану, потенціюють його адсорбційну здатність щодо конго червоного у складі композиції, яка суттєво вищою ніж у компонента, узятого окремо. Крім того, значно підсилюється білоксорбційна здатність поліметилсилоксану (табл. 3). У даному випадку твін-80 (декаметоксин) через надання поліметилсилоксану гідрофільних властивостей, сприяє розширенню його адсорбційного спектра, що ставилось як мета корисної моделі. Наведені вище функції твіну-80 (декаметоксину) не впливають із очевидністю з його відомих емульгуючих (антимікробних) властивостей.

Клінічне застосування заявленого способу лікування абсцесів і флегмон щелепно-лищевої ділянки виявило його більш високу терапевтичну ефективність у порівнянні з прототипом (монотерапією розчином озону). Крім швидкого очищення рани від некротичних тканин в дослідній групі хворих спостерігалось прискорене зниження мікробного забруднення тканин рани, відзначалася швидка регресія симптомів запалення та інтоксикації, в тому числі нормалізація температури, раніше з являлися грануляції та епітелізація.

Наводимо приклад клінічного застосування заявленого - способу.

Приклад

Хвора Г., 26 років, 23.09.03 р. поступила у щелепно-лицеве відділення зі скаргами на біль у піднижньоощелепній ділянці, яка посилюється при ковтанні та жуванні, підвищену температуру тіла. Шість днів тому почав боліти 36 зуб, не лікувалась.

Анамнез життя без особливостей.

При об'єктивному обстеженні органів грудної та черевної порожнин патологічних відхилень не виявлено. Артеріальний тиск 110/75 мм.рт.ст., пульс 88 на хв. температура тіла 37,4°C. Лице асиметричне за рахунок набряку м'яких тканин лівої підщелепної ділянки, шкіра гіпереміювана, у згортку не береться. При пальпації визначається щільний інфільтрат у піднижньоощелепній ділянці. Відкриття роти утруднено та болюче, обмежено до 1,5 см. 48 зуб зруйновано.

Діагноз флегмона піднижньоощелепового простору справа.

23.09.03р. Операція: розтин флегмони. Отримана значна кількість рідкого гною. Рана промита розчином озону (20 мг/л) у фізіологічному розчині NaCl та дренована гумовою смужкою. Асептична пов'язка на рану.

24.09.03р. Хвора скарг не пред'являє. Температура тіла 37,3°C., АТ 110/70 мм.рт.ст.. Пульс 78 на хв. Пов'язка сильно просякла гноєм. Рана покрита рідким гноєм з кров'янистим відтінком. Рана промита розчином озону, за 15 хвилин у рану вве-

дено лікувальну сорбційну композицію (80% полісорба; 19,6% поліметилсилоксану; 0,4% декаметоксину) на гліцерині. Асептична пов'язка на рану.

25.09.03р. Хвора скарг не пред'являє. Температура тіла 37,0°C., АТ 110/65 мм.рт.ст. Пульс 70 на хв. Пов'язка помірно просякла гноєм з кров'янистим відтінком. Поверхня рани вкрита незначною кількістю гною: Рана промита розчином озону. За 15 хвилин у рану введена сорбційна композиція (80% полісорба; 19,6% поліметилсилоксану; 0,4% декаметоксину) на гліцерині. Асептична пов'язка на рану.

26.09.03р. Хвора скарг не пред'являє. Температура тіла 36,7°C., АТ 120/70 мм.рт.ст. Пульс 70 на хв. Пов'язка просякнута незначною кількістю раневого відокремлюваного. Рана промита розчином озону; За 15 хвилин у рану інсуфльовано сорбційну композицію з 50% полісорба; 49% поліметилсилоксану і 1% твіну-80. Асептична

пов'язка на рану.

27.09.03р. Хвора скарг не пред'являє. Температура тіла 36,8°C, АТ115/65 мм.рт.ст. Пульс 69 на хв. Пов'язка суха. Дно рани вкрито грануляціями. У рану інсуфльовано сорбційну композицію (50% полісорба; 49% поліметилсилоксану і 1% твіну-80). Асептична пов'язка на рану.

28.09.03р. Хвора скарг не пред'являє. Температура тіла 36,8°C, АТ 110/60 мм.рт.ст. Пульс 65 на хв. Пов'язка суха. Дно рани вкрито грануляціями. У рану інсуфльовано сорбційну композицію (50% полісорба; 49% поліметилсилоксану і 1% твіну-80). Асептична пов'язка на рану.

29.09.03р. Хвора скарг не пред'являє. Температура тіла 36,7°C., АТ 115/70 мм.рт.ст. Пульс 68 на хв. Пов'язка суха. Вся рана вкрита грануляціями, краї рани почали епітелізуватися. Рана закрита за допомогою направляючих швів.

01.10.03р. Хвора виписана додому.

Таблиця 1

Результати одержання гідрофільно-гідрофобної композиції за прикладами 1-5 (в розрахунку на 100 г продукту).

Найменування компонентів, параметри способу		Приклад, №				
		1	2	3	4	5
Ентеросгель <sup>*)</sup>	Маса, г	196	300	350	400	490
Водний розчин поверхнево-активної речовини тв - твін-80 дек - декаметоксин	Концентрація, мас. %	0,25 (дек)	0,25 (дек)	0,25 (тв)	0,25 (тв)	0,25 (тв)
	Маса, г	160	240	280	320	400
Суміш ентеросгель - водний розчин поверхнево-активної речовини	Час перемішування, хвилини	20	20	25	30	30
	Температура висушування, °С	70	70	80	80	80
Високодисперсний діоксид кремнію	Маса, г	80	69,4	64,3	59,2	50
Час перемішування, години		30	30	2S	25	20
Вихід продукту, %		99,6	99,2	99,5	99,4	99,6

(\*) - вміст поліметилсилоксану становить 10 мас. %.

Табл. 2

Добова динаміка водопоглинання гідрофільним високодисперсним діоксидом кремнію (силіксом) і композиціями, виготовленими за прикладами 1-5

Час, години	Приріст маси препарату, %					
	Силікс	Приклад 1	Приклад 2	Приклад 3	Приклад 4	Приклад 5
0	0	0	0	0	0	0
1	60	45	40	35	30	20
2	120	95	80	65	60	40
4	170	150	130	100	80	65
6	220	180	150	120	115	100
12	340	290	230	200	160	150
18	420	340	290	240	230	180
24	450	370	320	270	250	200

Таблиця 3

Сорбційна активність композиції до середньомолекулярних речовин (маркер - конго червоний, M=697 та білка (маркер - желатина, M=350000) в залежності від її складу <sup>1)</sup>

Приклад	Вміст компонентів, мас. %				Адсорбційна ємність по конго червоному, мг/г		Адсорбційна ємність по желатині, мг/г
	Поліметилсилоксан	Високодисперсний діоксид кремнію	Поверхнево-активна речовина		Композиції	В перерахунку на поліметилсилоксан	
			Твін-80	Декаметоксин			
	100	-	-	-	-	15,4 <sup>**)</sup>	127 <sup>*)</sup>
	-	100	-	-	-	0	232
1	19,6	80,0	-	0,4	4,2	21,4	256
2	30,0	69,4	-	0,6	7,5	25,0	230
3	35,0	64,3	0,7	-	10,2	29,0	213
4	40,0	59,2	0,8	-	9,2	23,0	195
5	49,0	50,0	1,0	-	11,0	22,7	208

+) - теоретичний склад за даними таблиці 1

\*\*) - поліметилсилоксан, гідрофілізований твіном-80

#### Література:

1. Теория и практика местного лечения гнойных ран / Безулая О.П., Белов С.Г., Гулько В.Г. и др. / Под ред. Б.М. Доценко. - К.: Здоров'я, 1995. - 384 с.

2. Шапринський В.О., Бондарчук О.І., Кадошук Т.А., Сандер С.В., Луговий А.А., Андросов С.І., Сінковський М.В. 15-річний досвід застосування полісорбу для лікування гнійно-запального ураження і рани // Клінічна хірургія. - 2002. - №11-12. - С.78-79.

3. Шевченко Ю.М., Слинякова І.Б., Яшина Н.І. Нові біокремнійорганічні пористі сорбенти для медицини // Фармацевтичний журнал. - 1995. - №6. - С.80-85.

4. Немченко І.І., Кузнецов А.Я. Чумак П.Я. Рудий М.О., Ковальов О.П., Люлька О.М., Краснов О.Г. Комплексне лікування хворих з гнійно-запальним ураженням м'яких тканин з використанням гентаксану, ентеросгелю та асвіту // Клінічна хірургія. - 2002. - №11-12. - С.52-53.

5. Адамян А. Современные перевязочные

средства // Провизор. - 1997. - №1. - С.8-9.

6. Патент України, АЗ2088 МКВ А61К31/695, А61К31/14. Раноцілющий препарат та спосіб його одержання // Ю.М. Шевченко, І.І. Герашенко, О.А. Вільцанюк (Україна). - №98126795; Заявлено 23.12.1998; Опубл. 15.12.2000, Бюл. №7-11. - 4с.

7. Велиглицкий Н.Н., Спиридонов М. И., Сероштанов А.И., Трушин Л.С. Применение озона для лечения гнойных ран // Клінічна хірургія. - 1994, №5. - С.52-54.

8. Лапина И.М., Синельщикова И.В. Озонотерапия в офтальмологии // Вестник офтальмологии. - 1998, №6. - С.51-54.

9. Фармакопейна стаття 42У-82/224-889-00, "Силікс".

10. Технология лекарственных форм / Под ред. Т.С. Кондратьевой. - М.: Медицина, 1991. - Т.1. - С.89-90.

11. Машковский М.Д. Лекарственные средства. - М.: Медицина, 1994. - Т.2. - С.477-478.

12. Фармакопейна стаття 42У 67-62-96<sup>А</sup> "Ентеросгель".