

УДК 615.28:615.454.1

В. Є. ЮРЧЕНКО, Н. П. ПОЛОВКО, Т. М. КОВАЛЬОВА, О. Є. СТРУС*

*Національний фармацевтичний університет***Львівський державний медичний університет ім. Данила Галицького*

ОБГРУНТУВАННЯ СКЛАДУ КРЕМУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ДЕРМАТОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ, ЯКІ УСКЛАДНЕНІ ДЕМОДЕКОЗОМНОГО ТРАКТА

Досліджено антимікробну активність крему залежно від концентрації метронідазолу та саліцилової кислоти. На підставі отриманих результатів обґрунтована концентрація активних фармацевтичних інгредієнтів у складі крему. Експериментально встановлено, що антимікробна активність дослідних зразків залежить від складу обраної основи. Більш повне вивільнення лікарських речовин спостерігається для гелевої та емульсійної основи типу олія/вода. Отримані результати використані при розробці складу крему для терапії дерматологічних захворювань, які ускладнені демодикозом.

Ключові слова: дерматологічні захворювання, демодикоз, розацеа, мікробіологічні дослідження

ВСТУП

Найпоширенішими паразитарними захворюваннями, які призводять до ураження шкіри, є демодекоз, педикульоз і короста. Демодекоз – це широко розповсюджений, інвазійний дерматозооноз, що обумовлений патологічним розмноженням кліща роду *Demodex*, який постійно живе в шкірі. Кліщі *Demodex* є умовно патогенними паразитами, так як протягом тривалого часу у невеликій кількості можуть паразитувати на шкірі людини, переважно на обличчі, і не проявляти будь-яких симптомів та патологічних змін шкіри [12, 13]. Але, за сприятливих умов, при яких паразити швидко розмножуються та підвищують свою активність, виникають клінічні прояви демодикозу у вигляді запалень шкіри [4, 8, 12, 13]. Наявність кліща *Demodex folliculorum* усугубляє перебіг ряду дерматологічних захворювань, насамперед це стосується розацеа [1, 3]. Крім звичайних проявів розацеа, спостерігаються мікропапули й фолікулярні мікропустули, в яких містяться кліщі [4, 7].

Лікування демодикозу – задача не проста, так як захворювання часто виникає на фоні зниження імунітету, і поєднується з іншими захворюваннями, тому лікування включає як систем-

ну, так і місцеву терапію, основне місце в якій посідає акарицидна (антипаразитарна) терапія [5, 6, 8]. Досить ефективним є застосування метронідазолу, березового дьогтю, бензилбензоату. Схема лікування включає також препарати, які містять, саліцилову кислоту, резорцин [5, 6].

Метронідазол давно зарекомендував себе як ефективний засіб у терапії демодикозу і розацеа. Метронідазол підсилює захисні та регенеративні функції шкіри та слизових оболонок і володіє вираженою протинабряковою дією [10, 11]. Проявляє бактеріостатичний ефект, а також антипаразитарні властивості щодо *Demodex folliculorum* [10, 11]. Крім того метронідазол, впливаючи на вегетативну нервову систему стимулює її адренергічні структури, зменшує застійні явища, еритему і навіть телеангіектатичні зміни [10]. Встановлено, що метронідазол в синергізмі з пальмітолеїновою кислотою, що міститься в шкірі людини, пригнічує функціональну активність нейтрофілів, тим самим знижуючи продукцію останніми медіаторів запалення [10]. Тривалість лікування метронідазолом *per os* становить 4-6 тижнів, в окремих хворих – до 8 тижнів в добовій дозі 1-1,5 г [10, 11]. За кордоном метронідазол використовують переважно у вигляді місцевих форм. При місцевому застосуванні 0,75 і 1 % гель або крем метронідазолу не поступається перорального прийому [10, 11].

© Колектив авторів, 2013

На фармацевтичному ринку України дерматологічні препарати з метронідазолом представлені 1 % кремами «Розамет» (Jadran Galenski Lab., Хорватія), «Стоп демодекс», який додатково містить дьоготь березовий, екстракти ромашки, календули, гамамелісу, кори верби, дуба, листя яблуні, троянди), гіалуронову кислоту, D-пантенол, вітаміни А і Е (Фітобіотехнології, Україна), 1 % гелем «Метрогіл» (Unique Pharma Lab. Індія), 0,75 % гелем «Розекс» (Galderma Lab. Франція), 2 % кремом «Демалан» (ТОВ НЕП Мікрохірургія ока, Росія), 5 і 7 % крем-гелем і кремом «Глікодем» (ТОВ НПК АС-КОМ, Росія) [9].

Нами запропоновано крем для лікування дерматологічних захворювань, які ускладнені демодексом, до складу якого входить метронідазол та саліцилова кислота. Зауважимо також, що розацеа характеризується ураженням судин, що приводить до синюшності шкірного покрыву, венозного застою в шкірі, розширення судин. Тому обґрунтованим є використання в складі засобу комбінованої дії троксерутину, який проявляє венотонізуючу, ангіопротекторну, протинабрякову, антиоксидантну та протизапальну дію [6].

Мета досліджень – мікробіологічне обґрунтування концентрації активних фармацевтичних інгредієнтів та типу основи для м'якої лікарської форми.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Мікробіологічні дослідження було проведено на базі лабораторії мікроорганізмів та живильних середовищ ДЗ «ІМІ ім. І.І. Мечникова АМН України» під керівництвом зав лабораторії, к.б.н., ст. наук. сп. Осолодченко Т.П.

У відповідності до рекомендацій ВООЗ для оцінки активності препаратів використовували тест-штами *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Basillus subtilis* ATCC 6633,

Proteus vulgaris ATCC 4636, *Candida albicans* ATCC 885/653. Приготування мікробної суспензії мікроорганізмів проводили з використанням приладу Densi-La-Meter (виробництво PLIVA-Lachema, Чехія; довжина хвилі 540 нм). Суспензію готували згідно інструкції, яка додається до приладу і інформаційного листа про нововведення в системі охорони здоров'я № 163-2006 «Стандартизація приготування мікробних суспензій», м. Київ.

Визначення антимікробної активності дослідних зразків проводили методом дифузії в агар на двох шарах щільного живильного середовища, розлитого в чашки Петрі [2]. При оцінці антибактеріальної активності застосовували такі критерії: відсутність зон затримки росту мікроорганізмів навколо лунки, а також зони затримки до 10 мм вказують на те, що мікроорганізм не чутливий до внесеного в лунку препарату або до його концентрації; зони затримки росту діаметром 10-15 мм вказують на малу чутливість культури до дослідної концентрації антибактеріальної речовини; зони затримки росту 15-25 мм розцінюються, як показник чутливості мікроорганізму до даного лікарського засобу; а зони затримки росту, діаметр яких перевищує 25 мм, свідчить про високу чутливість мікроорганізмів до досліджуваних засобів. Мікробіологічним дослідженням підлягали зразки крему, що містять 1, 2 та 3 % метронідазолу (1, 2, 3 відповідно), а також 2,0 метронідазолу та 0,5 і 1,0 саліцилової кислоти (4 та 5).

Дані результатів дослідження антибактеріальної активності досліджуваних зразків представлені в табл. 1.

Як показують дані таблиці, усі дослідні зразки проявляють антибактеріальні властивості відносно широкого спектра мікроорганізмів. Зразки 1-3 володіли антимікробною активністю відносно досліджуваних тест-штамів мікроор-

Таблиця 1

АНТИБАКТЕРІАЛЬНА АКТИВНІСТЬ ДОСЛІДНИХ ЗРАЗКІВ КРЕМУ

Тест-штами мікроорганізмів	Діаметр зон затримки росту в мм, n=3				
	Зразок 1	Зразок 2	Зразок 3	Зразок 4	Зразок 5
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	15,0±0,5	17,2±0,6	20,4±0,4	20,2±0,5	22,6±0,3
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	15,3±1,0	17,5±0,6	19,8±0,7	20,1±0,2	20,7±0,2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	14,2±0,8	18,8±0,7	20,1±0,5	19,8±0,3	20,3±0,5
<i>Proteus vulgaris</i> ATCC 4636	13,5±0,6	16,7±0,4	18,2±0,4	17,3±0,5	18,0±0,2
<i>Basillus subtilis</i> ATCC 6633	18,0±0,5	20,4±0,6	22,6±0,2	20,8±0,6	21,3±0,7
<i>Candida albicans</i> ATCC 653/885	ріст	ріст	ріст	11,1±0,2	13,2±0,4
<i>Streptococcus pyogenes</i> 2432	15,5±0,6	18,2±0,8	20±0,5	20,8±0,6	21,2±0,4
<i>Klebsiella pneumoniae</i> 6	16,4±0,7	19,4±0,5	20,6±0,5	20,4±0,6	20,8±0,3
<i>Bacteroides fragilis</i> ATCC13/83	21,0±0,8	25,8± 0,6	27,3±0,7	26,1±0,2	26,6±0,3
<i>Peptococcus niger</i> 1	23,0±0,5	25,3±0,8	27,2±0,3	26,8±0,4	28,2±0,3

ганізмів і клінічних ізолятів, за винятком грибів роду *Candida*. Зразки, що містять додатково саліцилову кислоту проявляють незначну протигрибкову активність. За результатами мікробіологічних досліджень до складу крему обрано 2 % метронідазолу та 1 % саліцилової кислоти.

Як відомо ефективність лікарських засобів, швидкість вивільнення лікарських субстанцій, тривалість ефекту в значній мірі визначається типом і складом основи. З метою обґрунтування оптимального складу основи нами було проведено вивчення залежності антимікробних властивостей дослідних зразків від природи основи. В якості основи використовували емульсійну (1-го і 2-го роду) та гелеву основи. Жирову основу в дослідженнях не використовували враховуючи специфіку захворювання та область застосування засобу. В дослідні зразки вводили 2 % метранідазолу, 1 % саліцилової кислоти та 2 % троксерутину. Основа № 1 містила 20,0 масла вазелінового, 8,0 емульгатора № 1 та води очищеної до 100,0; основа № 2 – 60,0 вазеліну, 1,5 кремофору А-6 (суміш цетеарет-6 і стеарилового спирту), 5,0 цетостеарилового спирту та води очищеної до 100,0; основа № 3 – гідроксietилцелюлози – 1,5, пропіленгліколю – 1,0, води очищеної – до 100,0.

Так як саліцилова кислота не розчинна у воді, але розчинна у вазеліновому маслі та пропіленгліколі, то в зразках 1 та 2 її розчиняли в вазеліновому маслі, а в зразку 3 – у пропіленгліколі.

Оцінку вивільнення діючих речовин проводили мікробіологічним методом дифузії в агар по затримці зон росту тест-культур мікроорганізмів. Результати дослідження зон затримки росту тест-культур мікроорганізмів у залежності від складу основи представлені в табл. 2.

Як свідчать результати дослідження, антимікробна активність в певній мірі залежить від складу основи. Більш повне вивільнення лікарських речовин відбувається з гелевої та емульсійної типу о/в основ. Нижчий рівень активності зразку 2 може бути пов'язаний з гідрофобним

дисперсійним середовищем даної емульсійної основи і гідрофільними властивостями живильного середовища, в яке дифузія лікарських речовин відбувається в меншій мірі (табл. 2).

Враховуючи результати досліджень, а також особливості догляду за шкірою в період лікування розацеа та інших дерматологічних захворювань, які ускладнені кліщем *Demodex folliculorum*, для подальших досліджень обрано форму крему на емульсійній основі типу о/в.

ВИСНОВКИ

Досліджено антимікробну активність крему залежно від концентрації метронідазолу та саліцилової кислоти. За отриманими результатами обрано концентрацію метронідазолу та саліцилової кислоти – 2 та 1 % відповідно.

Встановлено, що антимікробна активність дослідних зразків залежить від складу обраної основи. Більш повне вивільнення спостерігається для емульсійної основи типу олія/вода та гелевої основи. Отримані результати використані при розробці складу лікарського засобу для терапії дерматологічних захворювань, які ускладнені демодикозом у формі крему.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Гущина Н. Акне, розацеа, демодикоз – диференціальний діагноз /Н. Гущина, Т. Корчева // Les Nouvelles Esthetiques. – 2005. – № 4. – С. 25 – 31.
2. Державна Фармакопея України / Держ. підтво «Науково-експертний центр». – 1 вид. – Х. : РІРЕГ, 2001. – 556 с.
3. Коган Б. Г. Етіологічна і патогенетична роль кліщів-демоцидів у виникненні дерматологічних захворювань у людини. Гіпотези, факти та перспективи подальших досліджень /Б. Г. Коган, В. І. Степаненко// Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2002. – № 3. – С. 57 – 63.

Таблиця 2

АНТИБАКТЕРІАЛЬНА АКТИВНІСТЬ ДОСЛІДНИХ ЗРАЗКІВ ЗАЛЕЖНО ВІД СКЛАДУ ОСНОВИ

Тест-штами мікроорганізмів	Діаметр зон затримки росту в мм, n=3		
	Зразок 1	Зразок 2	Зразок 3
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	22,6±0,3	17,8±0,4	20,1±0,4
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	20,7±0,2	16,3±0,2	17,2±0,5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	20,3±0,5	17,8±0,5	19,0±0,2
<i>Proteus vulgaris</i> ATCC 4636	18,0±0,2	16,2±0,3	17,0±0,1
<i>Basillus subtilis</i> ATCC 6633	21,3±0,7	19,8±0,4	18,6±0,3
<i>Candida albicans</i> ATCC 653/885	13,2±0,4	13,0±0,2	14,8±0,2
<i>Streptococcus pyogenes</i> 2432	21,2±0,4	18,6±0,3	20,0±0,5
<i>Bacteroides fragilis</i> ATCC13/83	26,6±0,3	20,6±0,3	22,4±0,5

4. Коган Б. Г. Етіопатогенетичні та клінічні аспекти розацеа, дерматиту періорального і демодикозу на сучасному етапі. Раціональні клініко-лабораторні алгоритми діагностики та диференційної діагностики цих дерматозів /Б. Г. Коган, В. І. Степаненко // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2005. – № 4. – С. 22 – 35.
5. Коган Б. Г. Обґрунтування раціональної системи алгоритмів обстеження та стандартів комплексного лікування хворих на розацеа, демодикозу і дерматит періоральний /Б. Г. Коган, В. І. Степаненко, В. Т. Горголь// Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2003. – № 2. – С. 17 – 27.
6. Коган Б. Г. Раціональна комплексна терапія розацеа, демодикозу і дерматиту періорального з урахуванням етіопатогенезу та особливостей клінічного перебігу дерматозів /Б. Г. Коган, В. І. Степаненко // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2006. – № 1. – С. 14 – 28.
7. Коган Б. Г. Розацеа, демодикоз, періоральний дерматит: спільні аспекти етіології та патогенезу. Нові підходи до комплексної терапії дерматозу /Б. Г. Коган, В. Т. Горголь, В. І. Степаненко // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2002. – № 4. – С. 50 – 54.
8. Коган Б. Г., Порушення імунного статусу організму хворих на розацеа, демодикоз і періоральний дерматит з урахуванням патогенетичного знання інвазії шкіри кліщами демодицидами / Б. Г. Коган, В. І. Степаненко // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2005. – № 1. – С. 33–38.
9. Компендиум 2008 – Лекарственные препараты справ. /под ред. В. Н. Коваленко, А. П. Викторов. – К.: Марион, 2008. – 2120 с.
10. Метронидазол в терапии розацеа и периорального дерматита /Р. С. Бабаянц, А. В. Ильинская, С. А. Громова [и др.] //Вестник дерматологии. – 1983. – № 1. – С.13–17.
11. Рябченко И. Н. Производные имидазола в комплексной терапии демодикоза /И. Н. Рябченко // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2007. – № 3. – С. 93–95.
12. Desch C. E. Morphology and functional anatomy of demodex folliculochim (Simon) of man / С.Е. Desch, W.B. Nutting // Acarologia. – 2007. –Vol. 19. – № 3. – P. 422-462.
13. Nultinff W. B. Pathogenesis associated with hair follicle mites (Demodex spp.) / W.B. Nultinff, A.C. Geer // Br.J. Dermatol. – 2006. – Vol. 9, – № 4. – P. 34-38.

УДК 615.28:615.454.1

В.Е. Юрченко, Н.П. Половко, Т.Н. Ковальова, О.Е. Струс

ОБОСНОВАНИЕ СОСТАВА КРЕМА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ

ДЕРМАТО-ЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ОСЛОЖНЕННЫХ ДЕМОДИКОЗОМ

Исследована антимикробная активность крема в зависимости от концентрации метронидазола и салициловой кислоты. На основании полученных результатов обоснована концентрация активных фармацевтических ингредиентов в составе крема. Экспериментально установлено, что антимикробная активность опытных образцов зависит от состава используемой основы. Более полное высвобождение лекарственных веществ наблюдается для гелевой и эмульсионной основы типа масло/вода. Полученные результаты использованы при разработке состава крема для терапии дерматологических заболеваний, осложненных демодекозом.

Ключевые слова: дерматологические заболевания, демодекоз, розацеа, микробиологические исследования.

UDK 615.28:615.454.1

V.E. Yurchenko, N.P. Polovko, T.N. Kovalyova, O.E. Strus

JUSTIFICATION OF CREAM FOR THE THERAPY OF DERMATOLOGICAL

DISEASES, COMPLICATIONS DEMODICOSIS

Antimicrobial activity of the cream was investigated depending on the concentration of metronidazole and salicylic acid. The concentration of active pharmaceutical ingredients in the cream was justified based on the results. Experimentally found that the antimicrobial activity of test samples is dependent on the composition of substrate used. A more complete drug release was observed for gel and emulsion base oil/water. The results were used in the development of the cream for the treatment of dermatological diseases, complicated by demodex.

Key words: dermatological diseases, demodicosis, rosacea microbiology.

Адреса для листування:
61148, м. Харків, вул. Блбхера, 4
НФаУ
тел. (057) 67-91-84

Надійшла до редакції:
13.02.2013