



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **108358** (13) **U**

(51) МПК (2016.01)

**A61K 31/185** (2006.01)

**A61P 31/04** (2006.01)

**C07D 209/00**

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>u 2016 00825</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Голік Микола Юрійович (UA),</b> <b>Осолодченко Тетяна Павлівна (UA),</b> <b>Комісаренко Андрій Миколайович (UA),</b> <b>Комісаренко Микола Андрійович (UA),</b> <b>Сербін Анатолій Гаврилович (UA),</b> <b>Кошовий Олег Миколайович (UA),</b> <b>Ковальова Алла Михайлівна (UA)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>02.02.2016</b>	
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>11.07.2016</b>	
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>11.07.2016, Бюл.№ 13</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ,</b> вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002 (UA)

**(54) ЗАСТОСУВАННЯ ПОХІДНИХ 2-АМІНООЦТОВОЇ КИСЛОТИ ЯК ЗАСОБІВ ПРОТИМІКРОБНОЇ ДІЇ**

**(57)** Реферат:

Застосування похідних 2-амінооцтової кислоти як засобів протимікробної дії.

**UA 108358 U**



Корисна модель належить до фармації та клінічної медицини, а саме до модифікованих засобів синтетичного походження з широким спектром протимікробної дії, що застосовуються при інфекційних ураженнях.

Інфекційні захворювання на сьогодні складають 50-60 % всієї патології людини та посідають друге місце серед усіх причин смерті. Провідна роль у профілактиці та лікуванні захворювань мікробного генезу належить антибактеріальним хіміопрепаратам, але головним негативним явищем антибіотикотерапії є постійно прогресуюча стійкість мікроорганізмів [1].

Практика розробки нових протимікробних засобів свідчить про те, що найближчим часом не слід очікувати появи нових антибіотиків через зростання до них резистентності. Тому перспективними є дослідження, спрямовані на пошук речовин, здатних гальмувати формування резистентності у мікроорганізмів та відновлювати їх чутливість до існуючих антибіотиків, або за допомогою направленої синтезу формувати чутливість до відповідних препаратів [2].

Певний інтерес науковців викликають солі третинних амінів або четвертинні амонієві солі, що містять радикали з великим числом вуглецевих атомів, і виявляють сильну бактеріостатичну і бактерицидну дію, а також мають виражені дезинфікуючі властивості [3].

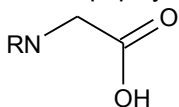
Відомий лікарський засіб на основі 2-амінооцтової кислоти Гліцин [4], що активує обмінні процеси, проявляє ноотропну, антистресову, протиепілептичну, седативну дію. Недоліком препарату є індивідуальна непереносимість та підвищена чутливість до окремих його компонентів. Крім того, гліцин не проявляє протимікробну дію.

Відомий засіб Диметилгліцин (ДМГ) [5] є харчовою добавкою і застосовується в якості антиоксиданту, для покращення імунітету, уповільнення старіння, профілактики атеросклерозу, як допоміжний засіб у лікуванні епілепсії та аутизму. Недоліком ДМГ є зайва гіперактивність при прийомі препарату. Крім того, ДМГ не проявляє протимікробну дію.

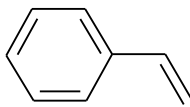
Відоме похідне гліцину - бетаїну гідрохлорид [6] входить до складу ряду лікарських препаратів. Традиційно його використовують в якості гепатопротекторного та метаболічного засобу, адже бетаїну гідрохлорид бере участь в обміні метіоніну, біосинтезі фосфоліпідів, як ліпотропний агент сприяє мобілізації жирів з печінки та їх транспортуванню. Поліпшує травлення, запобігає жировому переродженню печінки, знижує рівень холестерину в крові. В той самий час бетаїну гідрохлорид може викликати шлунково-кишкові розлади, такі як гастралгія, легка нудота та печія, блювання, діарея. Ймовірні алергічні реакції, а при тривалому застосуванні можливе виникнення запорів. Крім того, бетаїну гідрохлорид не проявляє протимікробну дію.

Задача корисної моделі є розширення арсеналу протимікробних засобів за рахунок застосування похідних 2-амінооцтової кислоти за новим призначенням, а саме в якості протимікробних засобів для покращення якості лікування бактеріальних захворювань та одержання можливості індивідуалізації фармакотерапії.

Поставлена задача вирішується шляхом застосування похідних 2-амінооцтової кислоти загальної формули:



де R представляє радикал формули:  $-\text{CH}_2\text{OH}$  або  $(-\text{CH}_2\text{OH})_2$ , або  $-\text{CH}_3$ , або  $(-\text{CH}_3)_2$ , або



як засобів протимікробної дії.

Зазначені похідні являють собою 2-((гідроксиметил)аміно) оцтову кислоту (сполука I), 2-(ди(гідроксиметил)аміно)оцтову кислоту (сполука II), 2-метиламінооцтову кислоту (сполука III), 2-(диметиламіно) оцтову кислоту (сполука IV), (E)-2-(бензиліденаміно) оцтову кислоту (сполука V), відповідно.

Протимікробні властивості похідних 2-амінооцтової кислоти не відомі з джерел літератури. Авторами вперше було виявлено протимікробну дію похідних 2-амінооцтової кислоти.

Досліджувані сполуки були отримані з комерційних джерел або синтезовані згідно розроблених раніше синтетичних схем.

Корисна модель ілюструється прикладами.

Приклад 1. Протимікробну дію похідних 2-амінооцтової кислоти (сполуки I-V) вивчали за методом дифузії препарату в агар-"колодязями" на двох шарах щільного поживного середовища, розлитого в чашки Петрі та методом серійних розведень [7]. Відповідно до

рекомендацій ВООЗ використовували наступні тест-штами: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Proteus vulgaris* NTSC 4636, *Candida albicans* ATCC 885/653.

Клінічні ізоляти були виділені у хворих на гнійно-запальні ураження різної етіології, які характеризуються резистентними властивостями по відношенню до антибіотиків: *Staphylococcus aureus* 30, *Staphylococcus aureus* 23, *Klebsiella pneumoniae* 29, *Pseudomonas aeruginosa* 2, *Pseudomonas aeruginosa* 195.

Мікробні суспензії мікроорганізмів готували з використанням приладу Densi-La-Meter (виробництва PLIVA-Lachema, Чехія; довжина хвилі 540 нм). Суспензію готували згідно інструкції, що додається до приладу та інформаційного листа [8]. Синхронізацію культур проводили з використанням низької температури (4 °C). Мікробне навантаження становило  $10^7$  мікробних клітин на 1 мл середовища і встановлювалося за стандартом McFarland. У роботу брали 18-24 годинну культуру мікроорганізмів. Для досліджень використовували агар Мюллера-Хінтона ("HI Media Laboratories Pvt. Ltd India" Індія; термін придатності середовища до XI 2016 р.). Для *Candida albicans* використовували агар Сабуро ("HI Media Laboratories Pvt. Ltd India" Індія, термін придатності середовища до XI 2016 р.).

Критеріями протимікробних властивостей досліджуваних сполук і антибіотикостійкості штамів є розмір діаметру затримки росту мікроорганізмів [9].

Результати дослідження наведені у таблиці 1.

Таблиця 1

Протимікробна активність похідних 2-амінооцтової кислоти (сполуки I-V)

Сполука	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	<i>Proteus vulgaris</i> NTSC4636	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	<i>Candida albicans</i> ATCC 653/885
I	20,3±0,5	18,0±0,5	18,6±0,5	20,6±1,0	17,3±0,5	15,3±0,5
II	21,0±0,5	17,3±0,5	18,6±0,5	20,3±0,5	25,0±1,0	20,6±0,5
III	41,6±2,5	25,3±1,0	24,0±1,5	23,0±1,0	37,6±1,5	17,6±0,5
IV	41,3±2,5	25,3±1,0	20,6±0,5	20,0±0,5	38,6±1,5	18,6±0,5
V	21,6±0,5	19,3±0,5	17,6±0,5	18,0±0,5	23,6±1,0	16,3±0,5

Аналіз даних таблиці 1, свідчить, що сполуки (III) та (IV) проявляють високі антибактеріальні властивості по відношенню до *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 (діаметри зон затримки росту складають 40-44 мм) та *Bacillus subtilis* ATCC 6633 (36-39 мм). По відношенню до *Escherichia coli* ATCC 25922, *Proteus vulgaris* NTSC 4636 та *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 сполуки (III) та (IV) проявляють протимікробну дію (діаметри зон затримки росту складають 20-26 мм). Крім того дані речовини виявляють антифунгальну активність (зони затримки росту 17-21 мм).

Результати дослідження антибактеріальної активності заявлених сполук I-V по відношенню до клінічних штамів, наведені в таблиці 2.

Таблиця 2

Антибактеріальна активність похідних 2-амінооцтової кислоти (сполуки I-V) по відношенню до клінічних штамів

Сполука	<i>Staphylococcus aureus</i> 30	<i>Staphylococcus aureus</i> 23	<i>Klebsiella pneumoniae</i> 29	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 2	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 195
I	20,3±0,5	19,6±0,5	20,6±0,5	18,0±0,5	18,6±0,5
II	21,0±1,0	18,6±0,5	24,0±1,0	17,6±0,5	19,3±0,5
III	35,3±1,5	29,6±1,0	27,3±1,0	25,6±0,5	28,0±1,0
IV	38,6±1,0	38,3±1,5	25,3±0,5	26,6±0,5	19,3±0,5
V	17,6±0,5	16,3±0,5	10,0±0,5	10,0±0,5	10,0±0,5

Аналіз даних таблиці 2 свідчить про те, що сполуки (III) та (IV) проявляють антибактеріальні властивості по відношенню до *Staphylococcus aureus* 30 та *Staphylococcus aureus* 23 (діаметри зон затримки росту складають 30-36 мм). Відносно до грамнегативної флори: *Klebsiella*

pneumonia 29, *Pseudomonas aeruginosa* 2 та *Pseudomonas aeruginosa* 195 діаметри зон затримки росту складають 25-28 мм.

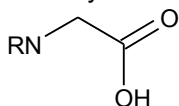
Таким чином, результати досліджень свідчать, що похідні 2-амінооцтової кислоти чинять виражений антимікробний ефект на мікроорганізми різних таксономічних груп. Це дозволяє вважати, що застосування похідних 2-амінооцтової кислоти при розробці нового антибактеріального засобу сприятиме зниженню кількості мікроорганізмів в осередках ураження хворих на бактеріальну інфекцію та здатне покращити ефективність лікування.

Джерела інформації:

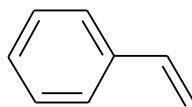
1. The world health report 2014-World health statistics 2014 [Electronic resource]/World Health Organization. Mode of access: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112738/1/9789240692671\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112738/1/9789240692671_eng.pdf).
2. Крамарев С. О. Проблемні питання інфекційних хвороб в Україні [Текст]/С. О. Крамарев // Здоров'я України.-2007. - № 2/1. - С 7-8.
3. Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів: методичні рекомендації [Текст]/Ю. Л. Волянський, І. С. Гриценко, В. П. Ширококов та ін.; ДФЦ МОЗ України. - К., 2004.-38 с.
4. Гліцин. Інструкція для медичного застосування. [Електронний ресурс] - Режим доступу: <http://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=2034>.
5. Kern J. K., Miller V. S., Cauller P. L., Kendall P. R., Mehta P. J., Dodd M. / Effectiveness of N,N-Dimethylglycine in Autism and Pervasive Developmental Disorder // Journal of Child Neurology.-2001. - № 16. - P. 169-173.
6. Упир Л. В. Бетаїну гідрохлорид//Фармацевтична енциклопедія/за ред. В. П. Черних. - К.: Моріон, 2010.-182.
7. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ [Текст] / под общ. ред. чл.-кор. РАМН, проф. Р. У. Хабриева.-2-изд., перераб. и доп. - М.: ОАО "Издательство "Медицина", 2005. - 832 с.
8. Інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я № 163-2006 "Стандартизація приготування мікробних суспензій", м. Київ.
9. Про затвердження методичних вказівок "Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів": Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 05.04.2007 р. № 167 [Електронний ресурс]-Режим доступу: <http://mozdocs.kiev.ua/view.php?id=6958>.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Застосування похідних 2-амінооцтової кислоти загальної формули



де R представляє радикал формули: -CH<sub>2</sub>OH або (-CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>, або -CH<sub>3</sub>, або (-CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, або



як засобів протимікробної дії.

Комп'ютерна верстка О. Гергіль

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

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