



УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **110066**

(13) **U**

(51) МПК

A61K 31/505 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

A61K 47/12 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

A61K 9/14 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2016 02540	(72) Винахідник(и): Кузьмін Анатолій Альбертович (UA), Боровко Олександр Миколайович (UA), Соколов Юрій Вікентійович (UA)
(22) Дата подання заявки: 15.03.2016	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 26.09.2016	(73) Власник(и): ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ "АТ БІОФАРМ", пров. Театральний, буд. 5, кв. 1-А, м. Харків, 61057, Україна (UA)
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 26.09.2016, Бюл.№ 18	(74) Представник: Михайлюк Ганна Валентинівна, реєстр. №184

(54) АНТИБАКТЕРІАЛЬНА КОМПОЗИЦІЯ

(57) Реферат:

Антибактеріальна композиція містить триметоприм або щонайменше одну фармацевтично прийнятну сіль триметоприму, щонайменше один фторхінолон або щонайменше одну фармацевтично прийнятну сіль фторхінолону, щонайменше один поліміксиновий антибіотик або щонайменше одну фармацевтично прийнятну сіль поліміксинового антибіотику та щонайменше одну допоміжну речовину. Антибактеріальна композиція виконана у вигляді твердої лікарської форми.

UA 110066 U

Корисна модель належить до ветеринарної медицини, зокрема до препаратів, призначених для профілактики та лікування захворювань, викликаних грампозитивними та грамнегативними мікроорганізмами.

Антибактеріальні речовини є найважливішою та найбільшою групою біологічно активних речовин, які мають практичне значення. За обсягом промислового виробництва та економічними показниками антибактеріальні препарати займають перше місце серед всієї фармацевтичної продукції. Вони застосовуються як для лікування бактеріальних захворювань тварин, так і як кормові добавки. Так, лікарі ветеринарної медицини в різних країнах практикують введення в корми антибіотиків протягом тривалого періоду відгодівлі тварин. Застосування кормових антибактеріальних засобів стимулює продуктивність тварин та відтворення поголів'я, стимулює додатковий приріст живої маси на 4-5 %, на 5-8 % знижує витрати кормів на одиницю приросту, скорочує період відгодівлі тварин. Однак слід відзначити, що на фоні широкого використання антибіотиків та синтетичних протимікробних засобів у ветеринарній медицині постійно відбувається поява резистентних штамів мікроорганізмів. Одним зі способів боротьби з цим є використання комбінованих або комплексних препаратів, що складаються із взаємодоповнюючих антибактеріальних засобів, які у композиції дозволяють досягти синергічного ефекту, що, в свою чергу, дозволяє знизити дозу препарату і тим самим зменшити ризик виникнення побічних ефектів. Тому на практиці спостерігається тенденція все більш частого використання комбінованих препаратів.

Одними з найбільш використовуваних протимікробних засобів у галузі ветеринарії є фторхінолони, діамінопіримідини, а також антибіотики з групи поліпептидів.

Фторхінолони - велика група антимікробних засобів класу хінолонів. Це високоактивні синтетичні хіміотерапевтичні засоби широкого спектру дії з переважною активністю відносно грамнегативних та грампозитивних аеробних бактерій, а також хламідій та мікоплазм. Вони характеризуються високими фармакокінетичними властивостями, високим ступенем проникнення в тканини та клітини, включаючи клітини макроорганізму та бактеріальні клітини. В структурі фторхінолону завжди присутній один або декілька атомів фтору та піперазиновий цикл. Механізм дії пов'язаний з інгібуванням двох життєво важливих ферментів мікробної клітини - ДНК-гірази та топоізомерази-4. Фторхінолони порушують синтез ДНК, що призводить до загибелі бактерій.

Найбільш застосовуваним представником діамінопіримідинів є триметоприм. Триметоприм активний відносно грамнегативних (кишкова паличка, протей, клебсієла), деяких грампозитивних мікроорганізмів, деяких мікобактерій та найпростіших анаеробних бактерій, діє бактеріостатично. Механізм дії пов'язаний з пригніченням ферменту дигідрофолатредуктази в процесі синтезу тетрагідрофолієвої кислоти.

Серед антибіотиків з групи поліпептидів найбільш розповсюдженими є поліміксини, молекулярна маса яких становить близько 1000. До групи поліміксинів належать антибіотики, що продукуються спороутворюючою паличкою *B. Polymyxa*. Ці антибіотики близькі за хімічною структурою та біологічною дією, але розрізняються за ступенем токсичності та фармакокінетичними властивостями. З п'яти виділених груп природних сполук тільки три використовуються у клініці - поліміксин В, поліміксин Е (колістин) та поліміксин М. Механізм дії поліміксинів полягає у тому, що вони впливають на цитоплазматичну мембрану бактеріальної клітини, взаємодіючи з фосфоліпідами. Вони зв'язуються з аніонними ділянками мембрани та за характером дії нагадують катіонні детергенти. Пошкодження структури мембрани призводить до зміни її проникності як для внутрішньо-, так і позаклітинних компонентів. Поліміксини мають активність переважно щодо грамнегативних мікроорганізмів, особливо синьогнійної палички. Грампозитивні бактерії та багато анаеробів, зокрема *Bacteroides fragilis*, нечутливі до дії поліміксинів.

Найбільш близьким аналогом корисної моделі, що заявляється, є фармацевтична композиція, описана в патенті України на корисну модель № 83604, опублікованому 25.09.2013 р., що містить активні речовини антибактеріальної дії, такі як фторхінолон, поліміксин та триметоприм, а також допоміжні речовини та воду. Недоліком даної фармацевтичної композиції є те, що вона виконана у рідкій формі, оскільки рідка форма менш стабільна при зберіганні (у розчиненому вигляді речовини є більш реакційноздатними), крім того, рідка форма швидше піддається мікробіологічному псуванню.

Задачею корисної моделі, що заявляється, є створення антибактеріальної композиції, яка має виражену протимікробну дію, якісний та кількісний склад якої забезпечить досягнення технічного результату, що полягає у підвищенні стабільності композиції при зберіганні та зменшенні її мікробіологічного псування.

Поставлена задача вирішується тим, що розроблено антибактеріальну композицію, що містить триметоприм або щонайменше одну фармацевтично прийнятну сіль триметоприму, щонайменше один фторхінолон або щонайменше одну фармацевтично прийнятну сіль фторхінолону, щонайменше один поліміксиновий антибіотик або щонайменше одну фармацевтично прийнятну сіль поліміксинового антибіотику та щонайменше одну допоміжну речовину, при цьому вона виконана у вигляді твердої лікарської форми.

Переважно антибактеріальна композиція має форму порошку.

У переважному варіанті антибактеріальна композиція у формі порошку є водорозчинною.

Найбільш поширеними лікарськими формами є тверді, оскільки вони мають більший термін зберігання, а також є більш портативними, ніж інші лікарські форми. До твердих лікарських форм належать таблетки, драже, порошки, капсули, гранули тощо. Серед твердих лікарських форм однією з найбільш розповсюджених є порошок. Широке розповсюдження порошоків у медичній практиці обумовлено такими їх перевагами як простота виготовлення, зручність прийому, універсальність складу, оскільки в формі порошоків можна поєднувати різні за властивостями лікарські речовини, точність дозування, зручність зберігання та транспортування на відміну від рідин. За даною корисною моделлю порошок містить декілька інгредієнтів, тобто є складним, та застосовується орально. При цьому порошок можна додавати до корму або розчиняти у воді, після чого використовувати як кормові добавки.

Переважно щонайменше одна допоміжна речовина вибрана з групи, що містить консерванти, наповнювачі, стабілізатори, антиоксиданти.

У переважному варіанті антибактеріальна композиція як допоміжна речовина містить органічну кислоту. Відомим фактом є те, що органічні кислоти мають консервуючі властивості за рахунок пригнічення розмноження мікроорганізмів при низькому рН. Крім того, вони, зв'язуючи двовалентні катіони металів, перешкоджають їх каталітичній дії при окислювальних реакціях і, таким чином, перешкоджають окисленню фармацевтично активних речовин.

При цьому переважно антибактеріальна композиція має наступне співвідношення компонентів, мас. %:

поліміксиновий антибіотик або його фармацевтично прийнятна сіль	0,1-50,0
фторхінолон або його фармацевтично прийнятна сіль	0,1-40,0
триметоприм або його фармацевтично прийнятна сіль	0,1-30,0
органічна кислота	решта.

Терапевтично ефективна кількість компонентів композиції буде варіюватися в залежності від специфічного стану, що лікують, фізичного стану суб'єктів, що піддаються лікуванню, важкості стану, що підлягає лікуванню/попередженню, тривалості лікування, споживаної суб'єктом, який піддається лікуванню, кількості води або корму. Водночас поєднання цих компонентів дозволяє забезпечити їх синергичний ефект, який полягає в тому, що ці компоненти в мікробів діють на різні ланки того самого процесу - синтезу нуклеїнових кислот, що є передумовою для прояву потенціуювального синергізму. Введення в композицію органічної кислоти дозволяє забезпечити стабільність розчину. Одночасно з цим подібний склад композиції забезпечує високу профілактичну та лікувальну ефективність препарату, при цьому зазначений кількісний вміст компонентів композиції є достатнім для надання терапевтично ефективного впливу при стані, що попереджають або лікують, а також для здійснення профілактичного впливу для запобігання можливого захворювання тварин. Зазначений кількісний вміст елементів є оптимальним з погляду безпеки прийому, а також стабільності антибактеріальної композиції і дозволяє уникнути можливих побічних ефектів при лікуванні за допомогою композиції, що заявляється.

При цьому необхідно відзначити, що композиція, окрім органічної кислоти, може додатково містити інші допоміжні речовини, такі як зазначені консерванти, наповнювачі, стабілізатори, антиоксиданти тощо.

Переважно органічна кислота вибрана з групи, що містить аскорбінову, мурашину, оцтову, валеріанову, капронову, енантову, яблучну, винну, молочну, щавлеву, бурштинову, пропіонову, лимонну, малонову, глутарову кислоти.

Також переважно фторхінолон вибраний з групи, що містить офлоксацин, ципрофлоксацин, пефлоксацин, еноксацин, темафлоксацин, норфлоксацин, ломефлоксацин, флероксацин, спарфлоксацин, руфлоксацин, грепафлоксацин, левофлоксацин, тровафлоксацин, моксифлоксацин, геміфлоксацин, гатіфлоксацин, пруліфлоксацин, пазуфлоксацин,

гареноксацин, енофлоксацин, данофлоксацин, маброфлоксацин, дифлоксацин, орбіфлоксацин, ібафлоксацин, сітафлоксацин, клінафлоксацин.

У переважному варіанті поліміксиновий антибіотик вибраний з групи, що містить поліміксин В, поліміксин Е (колістин), поліміксин М.

5 Антибактеріальна композиція, що заявляється, застосовується для лікування інфекцій, викликаних грампозитивними та грамнегативними мікроорганізмами.

Приготування антибактеріальної композиції, що заявляється, проводять наступним чином.

10 Приклад 1. Змішують у лопатевому змішувачі для порошків протягом 10 хвилин 10 кг енофлоксацину, 5 кг триметоприму, 5 кг колістину сульфату та 80 кг лимонної кислоти. Одержаний порошок розфасовують у тару. Таким чином, антибактеріальна композиція має наступне співвідношення компонентів, мас. %:

енофлоксацин	10,0
триметоприм	5,0
колістину сульфат	5,0
кислота лимонна	80,0.

15 Приклад 2. Змішують у лопатевому змішувачі для порошків протягом 10 хвилин 5 кг енофлоксацину, 5 кг триметоприму, 3 кг колістину сульфату, 40 кг лимонної кислоти та 47 кг глюкози. Одержаний порошок розфасовують у тару. Таким чином, антибактеріальна композиція має наступне співвідношення компонентів, мас. %:

енофлоксацин	5,0
триметоприм	5,0
колістину сульфат	3,0
кислота лимонна	40,0
глюкоза	47,0.

Таким чином, створено антибактеріальну композицію, яка має виражену протимікробну дію, якісний та кількісний склад якої забезпечує досягнення технічного результату, що полягає у підвищенні стабільності композиції при зберіганні та зменшенні її мікробіологічного псування.

20

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

1. Антибактеріальна композиція, що містить триметоприм або щонайменше одну фармацевтично прийнятну сіль триметоприму, щонайменше один фторхінолон або щонайменше одну фармацевтично прийнятну сіль фторхінолону, щонайменше один поліміксиновий антибіотик або щонайменше одну фармацевтично прийнятну сіль поліміксинового антибіотику та щонайменше одну допоміжну речовину, яка **відрізняється** тим, що виконана у вигляді твердої лікарської форми.

2. Антибактеріальна композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що має форму порошку.

3. Антибактеріальна композиція за п. 2, яка **відрізняється** тим, що порошок є водорозчинним.

30 4. Антибактеріальна композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що щонайменше одна допоміжна речовина вибрана з групи, що містить консерванти, наповнювачі, стабілізатори, антиоксиданти.

5. Антибактеріальна композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що як допоміжну речовину містить органічну кислоту.

35 6. Антибактеріальна композиція за п. 5, яка **відрізняється** тим, що має наступне співвідношення компонентів, мас. %:

поліміксиновий антибіотик або його фармацевтично прийнятна сіль	0,1-50,0
фторхінолон або його фармацевтично прийнятна сіль	0,1-40,0
триметоприм або його фармацевтично прийнятна сіль	0,1-30,0
органічна кислота	решта.

7. Антибактеріальна композиція за п. 5, яка **відрізняється** тим, що органічна кислота вибрана з групи, що містить аскорбінову, мурашину, оцтову, валеріанову, капронову, енантову, яблучну, винну, молочну, шавлеву, бурштинову, пропіонову, лимонну, малонову, глутарову кислоти.

40 8. Антибактеріальна композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що фторхінолон вибраний з групи, що містить офлоксацин, цiproфлоксацин, пефлоксацин, еноксацин, темафлоксацин, норфлоксацин, ломефлоксацин, флероксацин, спарфлоксацин, руфлоксацин, грепафлоксацин, левофлоксацин, тровафлоксацин, моксифлоксацин, геміфлоксацин, гатіфлоксацин,

пруліфлоксацин, пазуфлоксацин, гареноксацин, енрофлоксацин, данофлоксацин,
маброфлоксацин, дифлоксацин, орбіфлоксацин, ібафлоксацин, сітафлоксацин,
клінафлоксацин.

5 9. Антибактеріальна композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що поліміксиновий антибіотик
вибраний з групи, що містить поліміксин В, поліміксин Е (колістин), поліміксин М.

10. Антибактеріальна композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що застосовується для
лікування інфекцій, викликаних грампозитивними та грамнегативними мікроорганізмами.

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