



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **95332** (13) **U**  
(51) МПК**A61K 9/51** (2006.01)**A61K 31/722** (2006.01)**A61P 31/04** (2006.01)ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ****(21)** Номер заявки: **u 2014 05723****(22)** Дата подання заявки: **27.05.2014****(24)** Дата, з якої є чинними  
права на корисну  
модель: **25.12.2014****(46)** Публікація відомостей  
про видачу патенту: **25.12.2014, Бюл.№ 24****(72)** Винахідник(и):**Ротар Олександр Васильович (UA),****Ротар Василь Іванович (UA),****Саламандик Лілія Ярославівна (UA),****Полянський Олег Ігорович (UA),****Ротар Ростислав Васильович (UA),****Пілат Мирослав Євгенович (UA)****(73)** Власник(и):**Ротар Олександр Васильович,**вул. Полетаєва, 6-г/3, м. Чернівці, 58000  
(UA),**Ротар Василь Іванович,**вул. Полетаєва, 6-г/3, м. Чернівці, 58000  
(UA),**Саламандик Лілія Ярославівна,**

вул. Фастівська, 2, м. Чернівці, 58000 (UA),

**Полянський Олег Ігорович,**

вул. Чапаєва, 10/1, м. Чернівці, 58000 (UA),

**Ротар Ростислав Васильович,**

вул. Ольжича, 19/1, м. Чернівці, 58000 (UA),

**Пілат Мирослав Євгенович,**

вул. Фастівська, 2, м. Чернівці, 58000 (UA)

**(54) КОМПОЗИЦІЯ НАНОКАПСУЛЬОВАНОГО ЦИПРОФЛОКСАЦИНУ ДЛЯ СЕЛЕКТИВНОЇ  
ДЕКОНТАМІНАЦІЇ КИШЕЧНИКУ****(57)** Реферат:

Композиція нанокапсульованого ципрофлоксацину містить полімер, насичений ципрофлоксацином. Ципрофлоксацином насичується природний біополімер хітозан, з утворенням із нього нанокапсул додаванням триполіфосфату.

**UA 95332 U**



Корисна модель належить до галузі медицини, зокрема хірургії, і може бути використана для селективної деконтамінації слизової оболонки кишечника (СДК) від патогенних мікроорганізмів.

У практиці інтенсивної терапії хірургічних хворих (перитоніт, панкреатит, сепсис, травми) використовується спосіб деконтамінації кишечника антибактеріальними препаратами селективного спектра дії на грамнегативну мікрофлору для профілактики міграції бактерій у внутрішні органи і розвитку гнійно-септичних ускладнень [1].

Відомі способи СДК [1, 2], що використовують комбінацію препаратів (тобраміцин, поліміксини, амфотерицин В) з низьким ступенем абсорбції в кишечнику, або (ципрофлосаксин, норфлосаксин, пентофлосаксин), які часто поєднують з поліміксіном М, приймають їх перорально у формі розчинів або таблеток, що не захищають повністю лікарську речовину від деструктивної дії вмісту шлунка. Максимальна концентрація в просвіті кишечника створюється тільки при частому (до 4-6 разів на добу), тривалому (більше 7 діб) ентеральному введенні у великих дозах (тобраміцин - 320 мг/добу, поліміксин М - 200-400 мг/добу, ципрофлосаксин - 1000 мг/добу), що не завжди можливо при тяжкому ступені ентеральної недостатності і стійкому парезу кишечника [3]. Введені ентерально антибіотики діють бактеріоцидно переважно на внутрішньопорожнинну мікрофлору.

Найближчим аналогом запропонованої корисної моделі є нанокапсульована форма ципрофлосаксину [4], у якій для формування оболонки нанокапсул використовують поліетилбутилціаноакрилат. Утворені нанокапсули кислотостійкі, містять ципрофлосаксин і забезпечують повільне виділення антибіотика у порожнинну кишечнику.

Однак для наведеного способу характерні наступні недоліки:

- для полімеризації поліетилбутилціаноакрилату під час формування оболонки нанокапсул застосовують ацетон, який має токсичні властивості і не може використовуватися в клінічних умовах;

- між ципрофлосаксином та поліетилбутилціаноакрилатом утворюються міцні зв'язки, у тому числі ковалентні, тому вивільнення антибіотика відбувається дуже повільно - менше 50 % протягом 48 год., і, як результат, значна частина нанокапсул з антибіотиком виводиться з хімузом;

- нанокапсули на основі поліетилбутилціаноакрилату не зв'язуються зі слизовою оболонкою шлунково-кишкового тракту: за рахунок негативного заряду на зовнішній оболонці (дзета потенціал -  $19,1 \pm 1,1$  мВ) наночастинки відштовхуються від негативно зарядженого шару слизу на епітелії кишечника. Антибіотик, що звільняється із нанокапсул, діє бактеріоцидно переважно на внутрішньопорожнинну мікрофлору і практично не впливає на грамнегативні бактерії, що колонізують слизову оболонку кишечника.

Задача корисної моделі - створити таку нанокапсульовану форму ципрофлосаксину для селективної деконтамінації кишечника, що захищає ципрофлосаксин від деструктивної дії вмісту шлунку і ферментативного метаболізму в тонкій кишці (ТК) без використання токсичних засобів, доставляє лікарський препарат до слизової оболонки кишечника, забезпечує пролонговане і стабільне звільнення лікарського препарату для підтримання необхідної концентрації на слизовій оболонці і в порожнині кишечника.

Поставлена задача вирішується способом формування нанокапсул (наночастинок) методом іонного структуроутворення на основі природного полімеру хітозану і триполіфосфату, що широко використовуються в фармацевтичній і харчовій промисловості. У процесі насичення хітозану ципрофлосаксином використовується також нетоксична, дозволена для використання в харчовій промисловості сполука, 0,2 % оцтова кислота. Хітозан - біоінертний, біосумісний і біодеградований співполімер, має катіонний заряд, за рахунок якого має мукоадгезивні властивості, має високу спорідненість до слизової оболонки кишечника [6]. Завдяки полімерній структурі хітозан легко насичується лікарськими засобами та забезпечує їх утримання в нанокапсулах при рН від 2,0 до 7,0.

Корисна модель здійснюється наступним чином.

Готують 0,1 % розчин хітозану в 0,2 % оцтовій кислоті при рН 5,1-5,3, до якого додають 0,2 % розчин ципрофлосаксину у співвідношенні 3:1. Отриманий розчин перемішують магнітною мішалкою зі швидкістю 600 обертів на хвилину протягом 30 хв. для насичення хітозану ципрофлосаксином. До розчину, що містить хітозан із ципрофлосаксином, крапельно зі швидкістю 1 мл/хв додають 0,1 % розчин триполіфосфату, рН 6,0-6,5, в об'ємному співвідношенні 1:3, і продовжують перемішувати з такою ж швидкістю протягом 45 хв. За цей час проходить взаємодія іонного характеру між триполіфосфатом і хітозаном, у результаті чого утворюється ядро нанокапсули із в'язкого розчину хітозану з ципрофлосаксином і зовнішня оболонка із хітозану і триполіфосфату.

Оболонка із хітозану і триполіфосфату стійка до дії шлункового вмісту і ферментативного розщеплення в тонкій кишці. Завдяки властивостям Хт, нанокапсули, що начинені ципрофлоксацином, легко проникають крізь приепітеліальний шар слизу, досягають і фіксуються на апікальній поверхні ентероцитів. При  $\text{pH} > 7,0$  оболонка нанокапсули стає нестійкою, що забезпечує повільне вивільнення ципрофлоксацину із капсул і накопичення антибіотика в приепітеліальному шарі кишечника.

Запропонована нанокапсульована форма ципрофлоксацину для селективної деконтамінації кишечника містить компоненти в таких кількостях, об. %:

0,2 %	розчин	20,0
ципрофлоксацину		
0,1 % розчин хітозану в 0,2 %		60,0
оцтовій кислоті, $\text{pH}$ 5,1-5,3		
0,1 %	розчин	20,0.
триполіфосфату, $\text{pH}$ 6,0-6,5		

Приготовлену суспензію із нанокапсульованої форми ципрофлоксацину для селективної деконтамінації приймають усередину два рази на добу з розрахунку 3,0 мг/кг ципрофлоксацину.

Ефективність запропонованої нанокапсульованої форми ципрофлоксацину для селективної деконтамінації підтверджена експериментально на білих щурах лінії Vistar, самцях, масою 200-250 г. Під загальною анестезією (кетамін 50 мг/кг) моделювали гострий панкреатит (ГП) L-аргініном за методом [5]. Через дві години після відновлення кровопостачання і кожні 12 годин експерименту в просвіт ТК тваринам I групи вводили ципрофлоксацин (Ц) у розчині з розрахунку 1,5 мг/кг, тваринам II групи - нанокапсульовану форму ципрофлоксацину (НКФЦ) із такого ж розрахунку. Тваринам контрольної групи (КГ) вводили по 3 мл стерильного 0,9 % розчину хлориду натрію. Через 4 год. у просвіт ТК всім тваринам вводили суміш патогенних бактерій (*E. Coli* HLY<sup>+</sup>, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *E. aerogenes*, *S. aureus*) по 1 мл у концентрації 6,0 Іг КУО/мл. Тварин виводили з експерименту через 24, 48 і 72 години. Уже через 24 год. від початку ГП спостерігалася елімінація із пристінкового шару слизової оболонки (ПШСО) індигенної анаеробної мікрофлори (табл.): популяційний рівень (ПР) біфідобактерій (ББ) і лактобактерій (ЛБ) вірогідно ( $p < 0,01$ ) знизився на 35-42 % у тварин всіх груп і залишався на такому рівні до закінчення експерименту. У тварин КГ слизову оболонку активно колонізували введені патогенні (*E. coli* HLY<sup>+</sup>) та умовно-патогенні ентеробактерії (едварсієли, протеї, клебсієли) і стафілококи на високому ПР. Через 24 год. кількість виділених штамів патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів із ПШСО та їх ПР у тварин I групи, що отримували розчин ципрофлоксацину, порівняно з тваринами КГ, зменшувалися на 28-36 % і зберігалися на тому ж рівні на 48-у і 72-у годину. В експериментальних тварин II групи після індукції ГП і ентерального введення НКФЦ із слизової оболонки тонкої кишки практично не виділялися *P. aeruginosa*, *E. aerogenes*, *S. aureus*, а ПР *E. coli* HLY<sup>+</sup>, *K. pneumoniae* і *P. mirabilis* становив, відповідно, тільки 2,42-2,53 Іг КУО/г, що в 30-40 разів нижчий ( $p < 0,01$ ) аналогічного показника КГ (табл.). Причому колонізація слизової оболонки була не тривалою: на 48-у годину виділено тільки по одному штаму *E. coli* HLY<sup>+</sup> і *P. mirabilis*, ПР їх був у межах 2,02-2,13 Іг КУО/г, а на 72-у годину експерименту бактерії із слизової оболонки не висівалися. Як свідчать дані, представлені в табл., введення НКФЦ по 1,5 мг/кг експериментальним тваринам II групи зменшувало ступінь дизбіозу, що розвивався у тварин після індукції ГП, за рахунок зменшення кількості штамів патогенних та умовно-патогенних бактерій. Крім того, кількість виділених штамів індигенної анаеробної мікрофлори (ББ, ЛБ) та їх ПР після 24-ї години і до закінчення експерименту під впливом НКФЦ практично не змінювалися.

Приклад клінічного використання

Хворий Ж., 46 років, госпіталізований у хірургічне відділення через 18 год. від початку захворювання з діагнозом гострий панкреатит. Скарги на багаторазову блювоту, "оперізуючі" болі, спрагу. Загальний стан середньої тяжкості. При УЗ-дослідженні виявлено дрібновогнищевий панкреонекроз. Проводили загальноприйнятну інтенсивну терапію, обов'язковими компонентами якої були регідратація, дезінтоксикація, блокада панкреатичної секреції, профілактика стресових виразок. Нанокапсульовану форму ципрофлоксацину в дозі 1,5 мг/кг два рази на добу вводили у вигляді суспензії спочатку через назоеюнальний зонд, а після відновлення перистальтики кишечника хворий приймав всередину один раз на добу протягом 7 днів незалежно від прийому їжі. Загальний стан хворого стабілізувався на 4-5 добу. Перебіг захворювання сприятливий, без гнійно-септичних ускладнень. Хворий виписаний із стаціонару на 19-ту добу у задовільному стані.

Таким чином, запропонована корисна модель дозволяє досягнути технічного результату - створення нанокапсульованої форми ципрофлоксацину для селективної деконтамінації

кишечнику не токсичними для організму препаратами, що забезпечують адресну доставку антибіотика до слизової кишечника, пролонговане вивільнення препарату на слизовій оболонці і в просвіті кишечника без збільшення його дози і захищають слизову кишечника від контамінації патогенними мікроорганізмами.

5

Таблиця

Вплив ципрофлоксацину на видовий склад та популяційний рівень мікрофлори слизової оболонки тонкої кишки тварин з експериментальним гострим панкреатитом, (M+m)

Виділені мікроорганізми		ІТ (n=10)		24 год. (n=7)		48 год. (n=7)		72 год. (n=7)	
		N	ПР	N	ПР	N	ПР	N	ПР
Контрольна група	Bifidobacterium	10	6,87±0,19	7	4,79±0,08	5	4,32±0,07	4	4,67±0,09
	Lactobacterium	10	6,51±0,24	7	4,85±0,11	5	4,67±0,04	4	4,26±0,04
	Bacteroidum	10	5,97±0,21	7	6,05±0,07	7	5,76±0,05	7	4,99±0,12
	Eubacterium	2	5,17±0,21	2	5,08±0,20	0	0	1	3,20
	Clostridium	0	0	2	4,44±0,24	3	3,56±0,09	5	3,81±0,13
	E. coli	10	4,97±0,17	7	5,39±0,12	7	5,78±0,27	7	5,74±0,11
	E. coliHly+	0	0	4	4,36±0,08	5	4,81±0,19	6	5,29±0,27
	Enterobacterium	0	0	2	3,95±0,15	3	4,45±0,16	4	4,93±0,25
	K. pneumoniae	0	0	3	4,09±0,05	3	4,39±0,03	4	4,64±0,07
	P. aeruginosa			3	3,91±0,11	3	4,36±0,18	2	4,89±0,13
	P. mirabilis	0	0	4	4,03±0,05	3	4,32±0,06	5	4,71±0,20
	Enterococcus	8	6,74±0,22	6	4,71±0,11	3	3,66±0,18	3	3,94±0,13
	Streptococcus	7	4,34±0,12	6	4,81±0,18	7	5,02±0,11	7	5,18±0,14
	Staphylococcus	0	0	3	4,20±0,03	7	4,51±0,10	7	4,88±0,09
І група	Bifidobacterium	10	6,87±0,19	7	4,09±0,06*	4	4,01±0,07*	4	4,07±0,08*
	Lactobacterium	10	6,51±0,24	7	4,25±0,15*	5	4,17±0,09*	4	4,06±0,09*
	Bacteroidum	10	5,97±0,21	7	5,95±0,09	7	5,56±0,06	7	4,69±0,12
	Eubacterium	2	5,17±0,21	2	5,01±0,20	0	0	1	0
	Clostridium	0	0	2	4,34±0,14	3	4,26±0,09*	5	3,91±0,11
	E. coli	10	4,97±0,17	7	4,29±0,19*	7	4,18±0,17*	7	4,04±0,11*
	E. coliHly+	0	0	2	3,06±0,28*	2	3,01±0,29*	2	2,91±0,27*
	Enterobacterium	0	0	2	3,23±0,15*	2	3,05±0,16*	1	2,65*
	K. pneumoniae	0		2	3,04±0,07*	2	3,09±0,03*	2	2,89±0,05*
	P. aeruginosa			2	3,09±0,11*	2	3,06±0,18*	1	3,01*
	P. mirabilis	0	0	3	3,11±0,05*	2	3,02±0,06*	2	2,53±0,20*
	Enterococcus	8	6,74±0,22	6	3,71±0,11*	3	3,26±0,18*	3	3,04±0,13*
	Streptococcus	7	4,34±0,12	6	4,01±0,12*	7	3,82±0,09*	7	3,62±0,11*
	Staphylococcus	0	0	2	3,20±0,03*	3	3,01±0,10*	2	2,98±0,09*
ІІ група	Bifidobacterium	10	6,87±0,19	7	4,11±0,11*	3	4,03±0,09*	2	4,16±0,05*
	Lactobacterium	10	6,51±0,24	7	4,35±0,17*	5	4,17±0,11*	4	4,11±0,12*
	Bacteroidum	10	5,97±0,21	7	5,88±0,11	7	5,46±0,11	7	4,37±0,18*
	Eubacterium	2	5,17±0,21	2	4,98±0,18	0	0	1	3,32
	Clostridium	0	0	2	4,31±0,21	3	3,16±0,12	5	3,76±0,11
	E. coli	10	4,97±0,17	7	4,19±0,12*¥	7	3,98±0,07*¥	7	3,84±0,11*¥
	E. coliHly+	0	0	2	2,54±0,07*¥	1	2,02*¥	0	0*¥
	Enterobacterium	0	0	0	0*¥	0	0*¥	0	0*¥
	K. pneumoniae	0	0	1	2,42*¥	0	0*¥	0	0*¥
	P. aeruginosa		0	0	0*¥	0	0*¥	0	0*¥
	P. mirabilis	0	0	1	2,53*¥	1	2,13*¥	0	0*¥
	Enterococcus	8	6,74±0,22	6	3,51±0,11*¥	4	3,16±0,18*¥	2	2,94±0,13*¥
	Streptococcus	7	4,34±0,12	6	3,88±0,08*¥	7	3,64±0,06*¥	7	3,38±0,07*¥
	Staphylococcus	0	0	0	0*¥	0	0*¥	0	0*¥

Примітки. ІТ - інтактні тварини; N - кількість виділених штамів; ПР - популяційний рівень;

\* p<0,05 порівняно з показниками контрольної групи тварин; ¥ p<0,05 порівняно з показниками тварин І групи.

Джерела інформації:

1. Luiten E.J. Controlled clinical trial of selective decontamination for the treatment of severe acute pancreatitis / E.J. Luiten, W.C.J. Hop, J.F. Lange et al. // Ann. Surg.-1995. - V.222. - P. 57-65.
- 5 2. Stiefel U. The role of the intestinal tract as a source for transmission of nosocomial pathogens / U. Stiefel, C.J. Donskey // Curr. Infect. Dis. Reports.-2004. - V. 6. - P. 420-425.
3. Мыльников А.Г. Энтеральное зондовое питание и селективная деконтаминация желудочно-кишечного тракта в лечении острого деструктивного панкреатита / А.Г. Мыльников, С.Г. Шаповальяны, А.Г. Паньков, С.В. Корол // Хирургия.-2012. - С. 37-41.
- 10 4. Page-Clisson M.-E. Development of ciprofloxacin-loaded nanoparticles: physicochemical study of the drug carrier / M.-E. Page-Clisson, H. Pinto-Alphandary, M. Ourevitch, A. Andreumont, P. Couvreur // J. Controlled Release.-1998. - V. 56. - P. 23-32.
5. Heguy P. L-arginine-induced experimental pancreatitis / P. Heguy, J. Pakonczad, R. Sari et al. // Wordl. J. Gastroenterology. - V. 10. - P. 2003-2009.
- 15 6. Chopra S. Advances and potential applications of chitosan derivatives as mucoadhesive biomaterials in modern drug delivery / S. Chopra, S. Mahdi, J. Kaur et al. // J. Pharmacy Pharmacology-2006. - V. 58. - P. 1021-1032.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

20

Композиція нанокапсульованого ципрофлоксацину, що містить полімер, насичений ципрофлоксацином, яка **відрізняється** тим, що ципрофлоксацином насичується природний біополімер хітозан, з утворенням із нього нанокапсул додаванням триполіфосфату, в такому співвідношенні, об. %:

0,2 % розчин ципрофлоксацину 20,0

0,1 % розчин хітозану в 0,2 % 60,0

оцтовій кислоті, рН 5,1-5,3

0,1 % розчин триполіфосфату, 20,0.

рН 6,0-6,5

25

---

Комп'ютерна верстка О. Рябко

---

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

---

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