



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **60476** (13) **U**  
(51) МПК (2011.01)  
**A61K 31/00**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

**(54) ЗАСТОСУВАННЯ (1,1-діоксотіолан-3-іл)дитіокарбамату калію як антимікробного засобу**

1

2

(21) u201012923

(22) 01.11.2010

(24) 25.06.2011

(46) 25.06.2011, Бюл.№ 12, 2011 р.

(72) ШКАРАПУТА ЛЕОНІД МИКОЛАЙОВИЧ, ДАНИЛЕНКО ВАЛЕРІЙ ВАСИЛЬОВИЧ, ТИЩЕНКО ЛЮДМИЛА ОЛЕКСАНДРІВНА, ШЕВЧЕНКО ЛЮДМИЛА АНАТОЛІЇВНА, RU, КУХАР ВАЛЕРІЙ ПАВ-

ЛОВИЧ, ГУБЕРНИК АРКАДІЙ ОЛЕКСІЙОВИЧ, ХОМЕТА ВОЛОДИМИР ПЕТРОВИЧ, RU, КОЛЯДЕНКО ВОЛОДИМИР ГРИГОРОВИЧ, СТЕПАНЕНКО ВІКТОР ІВАНОВИЧ

(73) ІНСТИТУТ БІООРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ ТА НАФТОХІМІЇ НАН УКРАЇНИ

(57) Застосування (1,1-діоксотіолан-3-іл)дитіокарбамату калію як антимікробного засобу.

Корисна модель належить до галузі медицини, а саме до розділу медицини "Санітарія".

Найчастіше як фунгіцидний засіб в медицині використовують ністатин [1] - антибіотик, похідне *Streptomyces pourcei*. Він характеризується: МГК відносно роду кандид 3-6,2 мкг/мл; токсична доза - 20-26 мг/кг ваги тварини, використання обмежене фунгіцидною дією.

До недоліків слід віднести високу токсичність та відсутність антибактеріальної дії.

Відомо також, що фунгіцидну дію має N-дибензиламід-N-п-бромфеніл трихлор ацетамідин [2]: МГК відносно роду кандид 50-100 мкг/мл; токсична доза - менше за 1000 мг/кг ваги тварини.

Препарат токсичний і не має антибактеріальної дії.

Відомим є синтезований синтетичними методами N-фенілокси-фосфоніл-N-п-йодфеніл трихлорацетамідин [3], що має антикандидозну активність. Він характеризується МГК відносно роду кандид 50-100 мкг/мл; токсична доза - 625 мг/кг ваги тварини.

До недоліків слід віднести достатньо високу токсичність і відсутність антибактеріальної дії.

Як бактерицидний засіб використовують етоній [4], який, зокрема, заглушує золотистий стафілокок (МГК=0,128 мг/мл), а токсична доза становить 1300 мг на кг ваги тварини.

Недоліком етонія є його неефективність під час перорального введення і відсутність фунгіцидної дії.

В основу корисної моделі поставлено завдання розширення спектру препаратів, що мають су-

міщену антимікробну (бактерицидну та фунгіцидну) активність.

Це завдання вирішується за допомогою застосування (1,1-діоксотіолан-3-іл)дитіокарбамату калію [5].

Антимікробна дія досягається приготуванням водного розчину (1,1-діоксотіолан-3-іл)дитіокарбамату калію (ДТДК) концентрацією (0,16-1,25) г/л та впливом одержаного розчину на збудників ранових, кишкових інфекцій, включаючи мікроорганізми та гриби.

(1,1-діоксотіолан-3-іл) дитіокарбамат калію - біла чи жовтувата кристалічна речовина, добре розчиняється у воді, використовується як фунгіцид для протруювання насіння сільськогосподарських культур від грибкових хвороб, проявляє бактерицидну дію проти граммпозитивних і грамнегативних мікроорганізмів. Малотоксичний для людини, не має алергенної, подразнюючої, шкірорезорбтивної, сенсibilізуючої, мутагенної, гонадотоксичної, ембріотоксичної, канцерогенної дії. Дослідні партії препарату виробляє Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України.

Використання ДТДК дозволяє надати антимікробному засобу фунгіцидні властивості і активність проти грамнегативних та граммпозитивних мікроорганізмів, в 2-3 рази зменшити строк загоювання ран, запліднених мікроорганізмами. Даних про використання (1,1-діоксотіолан-3-іл)дитіокарбамату калію для боротьби з граммпозитивними та грамнегативними мікроорганізмами немає.

Суть корисної моделі розкриваємо таким чином:

(13) **U**  
(11) **60476**  
(19) **UA**

## Приклад № 1.

Вивчали фунгіцидну та бактерицидну дії (1,1-діоксотіолан-3-іл)дитіокарбамату калію (ДТДК) відносно грибів роду кандид (види: к. альбіканс, к. тропікаліс) і мікроорганізмів, що найчастіше викликають госпітальні (ранові) та кишкові інфекції: кишкова паличка, золотистий стафілокок, шігела Флекснера, кл. пневмонії, синьогнійна паличка.

При роботі використовували метод серійних розбавлень ДТДК у м'ясо-пептоновому бульйоні, починаючи з початкової - 20 мг/мл до кінцевої концентрації 0,04 мг/мл. Об'єм, що використовувався, становив 1 мл.

До розчинів ДТДК вносили мікроорганізми по 0,025 мл (суспензії  $10^9$  мікробних клітин на мл). Контролем служив м'ясо-пептоновий бульйон без ДТДК, куди вносились досліджувані мікроорганізми. Життєздатність бактерій в бульйоні визначали подальшим його висівом на тверді живильні середовища. Результати наведені в таблиці № 1.

Отримані дані дозволяють зробити висновок, що антибактеріальний ефект ДТДК виявляється в концентраціях (1,5-5,0) мг/мл. Фунгіцидна дія ДТДК відносно грибів роду кандид виявляється в концентраціях 0,08 і 0,62 мг/мл для к. альбіканс і к. тропікаліс, відповідно.

Таблиця 1

Бактерицидна та фунгіцидна дія препарату на мікрофлору, що вивчається (метод серійних розбавлень)

№	Розбавлення препарату (мг/мл)	Мікроорганізми						
		Кишкова паличка	Золотистий стафілокок	Кл. пневмонії	Шигела Флекснера	Синьогнійна паличка	К. тропікаліс	К. альбіканс
1.	20 мг/мл	ні	ні	ні	ні	ні	ні	ні
2.	10 мг/мл	ні	ні	ні	ні	ні	ні	ні
3.	5 мг/мл	ні	ні	ні	ні	ні	ні	ні
4.	2,5 мг/мл	ні	ні	так	ні	так	ні	ні
5.	1,25 мг/мл	ні	так	так	так	так	ні	ні
6.	0,62 мг/мл	так	так	так	так	так	ні	ні
7.	0,31 мг/мл	так	так	так	так	так	так	ні
8.	0,16 мг/мл	так	так	так	так	так	так	ні
9.	0,08 мг/мл	так	так	так	так	так	так	ні
10.	Контроль культури	так	так	так	так	так	так	так

Примітка: так - наявність росту, ні - ріст відсутній.

Таблиця 2

Бактерицидна дія препарату відносно деяких патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів (на твердих живильних середовищах)

Розбавлення пре- парату		Діаметр затримки росту мікроорганізмів, що вивчаються (у мм)				
		Золотистий ста- філокок	Кишкова паличка	Синьогнійна па- личка	К. альбіканс	К. тропікаліс
1.	20 мг/мл	38±2	33±1	30±2	42±1	40±2
2.	10 мг/мл	27±2	22±1	25±2	37±1	23±1
3.	5 мг/мл	25±1	19±2	20±2	22±1	20±1
4.	2,5 мг/мл	18±2	17±1	18±2	20±1	16±1
5.	1,25 мг/мл	13±1	0	15±1	17±1	14±1
6.	0,62 мг/мл	0	0	0	12±1	12±1
7.	0,31 мг/мл	0	0	0	10±1	10±1
8.	0,16 мг/мл	0	0	0	8±1	0
9.	0,08 мг/мл	0	0	0	0	0
10.	0,04 мг/мл	0	0	0	0	0

## Приклад № 2.

Фунгіцидну та бактерицидну дії ДТДК вивчали лунковим методом [5]. Розчини ДТДК (0,04-20 мг/мл) вносили до лунок, виконаних у стандартному агарі (АГВ) діаметром 6 мм. Кількість розчину, що вводився, становила 0,05 мл. Агар заздалегідь засівали мікробною суспензією. Через 24 години при експозиції в термостаті вимірювали діаметри зон затримки росту навколо лунок. Контролем були лунки без препарату. Результати наведені в таблиці № 2.

роль вели по лунках без препарату. Результати наведені в таблиці № 2.

З отриманих результатів виходить, що під час уведення в лунку препарату в кількості від 0,125 до 0,075 мг реєструються зони затримки росту для бактеріальної мікрофлори діаметром 15-17 (±1) мм. Затримка для грибкової мікрофлори відмічена при внесенні ДТДК у лунку у кількості 0,007-0,015 мг, що призводить до зони затримки в межах 8-10 (±1) мм.

Таким чином, первісний бактерицидний ефект від додавання (1,1-діоксотіолан-3-іл)дитіокарбамату калію в дослідях на твердих живильних середовищах спостерігається при внесенні не більше 0,125 мг ДТДК, фунгіцидний ефект - при внесенні не більше 0,015 мг ДТДК.

Мінімальна гнітюча концентрація (МГК) становить:

- для грибів роду кандид
- к. альбіканс - 0,08 мг/мл
- к. тропікаліс - 0,62 мг/мл
- для збудників ранових та кишкових інфекцій
- кишкова паличка - 1,25 мг/мл;
- золотистий стафілокок - 1,25 мг/мл;
- синьогнійна паличка - 1,25 мг/мл;
- шигела Флекснера - 2,5 мг/мл;
- кл. пневмонії - 5 мг/мл.

Враховуючи невисоку порівняно з іншими відомими препаратами токсичність для теплокровних ( $LD_{50}=2000-3950$  мг/кг, перорально, щурі) препарат, що заявляється, може бути застосований в медицині та ветеринарній практиці, особливо при лікуванні гнійних ран, коли збудниками найчастіше є грибова та бактеріальна мікрофлора одночасно. В такому разі орієнтовна добова доза ДТДК при лікуванні ран, ускладнених кандидозом, у вигляді добавки до аплікацій становить 0,021 мг ( $0,007 \times 4$ ) на кожні 30 мм<sup>2</sup> ранової поверхні. При пероральному введенні ДТДК, наприклад, в іммобілізованому вигляді на ентеросорбентах за умов максимальної кількості сорбенту, що вводиться, 90 г, добова доза ДТДК буде сягати 30 мг ( $90 \times 0,08 \times 4$ ).

Аналогічно, при пероральному введенні ДТДК як бактерициду, добова доза препарату буде становити 1,8 г ( $90 \times 5 \times 4$ ). Коефіцієнт "4" було введено для орієнтовного розрахунку кількості препарату, як чотирикратне збільшення МГК. Одержані оціночні результати показують, що добові дози ДТДК значно менші токсичного бар'єру препарату - відношення токсичної дози препарату до добової перевищує 70 ( $2000/1800/70$ ).

Одержані результати показують, що у порівнянні з відомими препаратами ДТДК є найменш токсичним і має суміщену фунгіцидну та бактерицидну активність. Такі характеристики роблять перспективним подальше вивчення (1,1-діоксотіолан-3-іл) дитіокарбамату калію як лікарської субстанції і розробку на його основі лікарських форм.

Джерела інформації:

1. Навашин С.Н., Фомина И.П. Рациональная антибиотерапия. - М., 1982. - С.283.
2. А.с. 788669 (СССР), Мкл<sup>5</sup> С07Г9/22, А0157/26, 14.06.79.
3. А.с. 790700 (СССР), Мкл<sup>5</sup> С07Г9/22, А0157/26, 21.08.80.
4. Машковский М.Д. Лекарственные средства, ч.2. - М., 1984. - 375с.
5. Патент на винахід №84382 (UA), Бюл. №19, 2008.
6. Методические рекомендации по экспериментальному (доклиническому) изучению препаратов для местного лечения гнойных ран. - М., 1989.