



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 92423

(13) C2

(51) МПК (2009)

A61K 31/505

A61K 31/55

A61K 47/12

A61P 31/04 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) АНТИБАКТЕРІАЛЬНА КОМПОЗИЦІЯ

1

(21) a200907781

(22) 24.07.2009

(24) 25.10.2010

(46) 25.10.2010, Бюл.№ 20, 2010 р.

(72) КУЗЬМІН АНАТОЛІЙ АЛЬБЕРТОВИЧ, БОРОВКО ОЛЕКСАНДР МИКОЛАЙОВИЧ

(73) КУЗЬМІН АНАТОЛІЙ АЛЬБЕРТОВИЧ, БОРОВКО ОЛЕКСАНДР МИКОЛАЙОВИЧ

(56) CN A 101053568 17.10.2007

WO A 2008/144347 27.11.2008

US A1 2002/0187193 12.12.2002

(57) 1. Антибактеріальна композиція, яка містить щонайменше один фторхінолон або щонайменше одну фармацевтично прийнятну сіль фторхінолону, триметоприм, допоміжні речовини і воду, яка **відрізняється** тим, що додатково містить щонайменше одну органічну кислоту при наступному співвідношенні компонентів мас. %:

фторхінолон або його фармацевтично прийнятна сіль	0,1-40
триметоприм	0,1-30
органічна кислота	0,1-90
допоміжні речовини	0,1-20
вода	решта.

2

2. Антибактеріальна композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що фторхінолон або його фармацевтично прийнятна сіль вибрані з групи, що містить: норфлоксацин, ломефлоксацин, енрофлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин, ципрофлоксацин, левофлоксацин, спарфлоксацин, гатифлоксацин, моксифлоксацин, тровафлоксацин, флероксацин, тосуфлоксацин, данофлоксацин, геміфлоксацин, ситафлоксацин, клинафлоксацин.

3. Антибактеріальна композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що органічна кислота вибрана з групи, що включає: мурашину, оцтову, валеріанову, капронову, енантову, яблучну, винну, молочну, щавлеву, бурштинову, пропіонову, лимонну, малонову, глутарову кислоти.

4. Антибактеріальна композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що як допоміжні речовини застосовуються стабілізатори та/або консерванти, та/або антиоксиданти.

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

Винахід відноситься до ветеринарної медицини, зокрема, до препаратів, призначених для профілактики і лікування інфекційних захворювань, наприклад, сальмонельозу, колибактеріозу, пастерельозу й інших захворювань.

Широко відомо, що у ветеринарії для лікування шлунково-кишкових захворювань застосовують антибіотики, сульфаніламідів, нітрофуранові препарати. Однак тривале застосування антибіотиків призводить до появи штамів мікроорганізмів, стійких до цих препаратів, що вимагає збільшення доз і постійного відновлення засобів боротьби зі збудниками інфекцій. Крім того, тривале застосування антибіотиків здійснює відчутний негативний вплив на організм суб'єктів, що піддаються лікуванню. У

практиці ветеринарної медицини широко застосовуються антибактеріальні композиції, що містять сульфаніламідів і триметоприм, перевагою яких довгий час вважали синергізм вищевказаних компонентів. Однак останнім часом дослідження показують, що синергізм у подібних композиціях в основному є лабораторним феноменом і не має якого-небудь істотного значення для клінічної ефективності подібних препаратів [Brumfitt W., Hamilton-Miller J.M.T. Limitations of and indications for the use of co-trimoxazole. J. Chemother., 1994, 6, 3-11]. Триметоприм, можливо, сповільнює розвиток резистентності до сульфаніламідів. Однак, підвищення чутливості до сульфаніламідів можна також пояснити зниженням селективного тиску

(13) C2

(11) 92423

(19) UA

внаслідок зменшення їхнього використання. Сульфаніламідний компонент таких композицій у більшості клінічних ситуацій не представляє цінності, що пов'язане з високою резистентністю мікрофлори до сульфаніламідів. Крім того, саме сульфаніламідний компонент представляє ризик важких небажаних реакцій і лікарських взаємодій. Виходячи з вищесказаного, актуальною задачею є розробка нових антибактеріальних композицій із триметопримом.

У цьому аспекті для створення нових і ефективних антибактеріальних композицій цікавим є застосування триметоприму разом із фторхінолоном (фторхінолонами). Фторхінолони першого покоління мали низьку активність проти грампозитивних бактерій. Крім того, при багаторазовому їх використанні мікроорганізми ставали стійкими до фторхінолонів. Подальші наукові розробки призвели до синтезу фторхінолонів другого, третього і четвертого покоління і розробці нових лікарських композицій. Сучасні фторхінолони навіть у маленьких концентраціях мають високу бактеріальну активність проти грампозитивних і грамнегативних бактерій, а також проти мікоплазм.

Найбільш близьким аналогом винаходу, що заявляється, є антибактеріальна композиція, описана в заявці на винахід Китаю №101053568, що містить, щонайменше, один фторхінолон або, щонайменше, одну фармацевтично прийнятну сіль фторхінолону, триметоприм, допоміжні речовини і воду. Описана композиція містить дексаметазон натрію фосфат, що у сукупності з триметопримом і офлоксацином діють синергічно, поліпшуючи лікувальний ефект композиції. Описану композицію вводять за допомогою ін'єкцій.

До недоліків вищеприписаної антибактеріальної композиції можна віднести ін'єкційну форму введення препарату, оскільки при обслуговуванні великої кількості тварин здійснення ін'єкцій є незручним і трудомістким. Крім того, лікування за допомогою ін'єкцій даної композиції повинне здійснюватися кваліфікованим персоналом ветеринарної медицини.

В основу винаходу поставлена задача розробки нової антибактеріальної композиції, що завдяки своєму якісному і кількісному складу буде володіти високою терапевтичною ефективністю при лікуванні інфекційних захворювань, застосування якої забезпечить простоту обробки суб'єктів, що піддаються лікуванню, а також буде економічно доцільним і безпечним за рахунок зниження імовірності побічного ефекту компонентів композиції.

Поставлена задача вирішується тим, що розроблено антибактеріальну композицію, яка містить, щонайменше, один фторхінолон або, щонайменше, одну фармацевтично прийнятну сіль фторхінолону, триметоприм, допоміжні речовини і воду, яка відрізняється тим, що додатково містить, щонайменше, одну органічну кислоту при наступному співвідношенні компонентів мас. %:

фторхінолон або його фармацевтично прийнятна сіль	0,1-40
триметоприм	0,1-30
органічна кислота	0,1-90
допоміжні речовини	0,1-20

вода

решта.

Подібний склад композиції забезпечує підвищення лікувальної і профілактичної ефективності і розширення спектру антибактеріальної дії препарату. 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 у птахів і ссавців. Також зазначений кількісний вміст елементів є оптимальним з погляду безпеки прийому антибактеріальної композиції і дозволяє уникнути можливих побічних ефектів при лікуванні за допомогою композиції, що заявляється. 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, природі одночасної терапії, специфічного застосовуваного з'єднання або композиції, визначеного використовуваного фармацевтично прийнятного допоміжного засобу і подібних факторів.

Введення в композицію органічної кислоти дозволяє забезпечити повне розчинення важкорозчинних компонентів композиції фторхінолонів і триметоприму, що у свою чергу дозволяє забезпечити високу терапевтичну ефективність композиції і зручну розчинну лікарську форму для орального введення.

Використання нової групи хіміотерапевтичних засобів групи фторхінолонів забезпечує можливість введення композиції 1 раз на добу, що значно спрощує обробку суб'єктів, що піддаються лікуванню, наприклад, домашнього птаха, а також дозволяє забезпечити високу економічну доцільність застосування композиції у ветеринарній медицині.

Доцільним є вибір фторхінолону або його фармацевтично прийнятної солі групи, що містить: норфлоксацин, ломефлоксацин, енрофлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин, ципрофлоксацин, левофлоксацин, спарфлоксацин, гатифлоксацин, моксифлоксацин, тровафлоксацин, флероксацин, тосуфлоксацин, данофлоксацин, геміфлоксацин, ситафлоксацин, клінафлоксацин. Фторхінолони відрізняються широким спектром антибактеріальної дії, включаючи стафілококи, високою бактерицидною активністю і гарною фармакокінетикою, що дозволяє застосовувати їх для лікування інфекцій різної локалізації. Фторхінолони, введені в практику зсередини 90-х років (III-IV покоління), характеризуються більш високою активністю у відношенні грампозитивних бактерій (насамперед пневмококів), внутрішньоклітинних патогенів, анаеробів (IV покоління), а також ще більш оптимізованою фармакокінетикою. Наявність у ряду препаратів лікарських форм для внутрішньовенного введення і прийому усередину в сполученні з високою біодоступністю дозволяє проводити східчасту терапію, що при порівнянні клінічній ефективності істотно дешевше парентерально.

Фторхінолони, на відміну від нефторованих хінолонів, мають великий об'єм розподілу, створю-

ють високі концентрації в органах і тканинах, проникають усередину кліток. Ступінь метаболізму залежить від фізико-хімічних властивостей препарату: найбільш активно біотрансформується пефлоксацин, найменш активно - ломефлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин. З калом виводиться від 3-4% до 15-28% прийнятої дози. Період напіввиведення в різних фторхінолонів коливається від 3-4 годин (норфлоксацин) до 12-14 годбу (пефлоксацин, моксифлоксацин) і навіть до 18-20 годин (спарфлоксацин).

Уведення фторхінолону або його фармацевтично прийнятної солі в композицію в кількості 0,1-40мас.% забезпечує найбільш оптимальний і збалансований вплив, оскільки дозволяє дозувати антибактеріальну композицію в залежності від споживаної суб'єктом, що піддається лікуванню, кількості води або корму. Доцільним є також використання в якості ще однієї діючої речовини триметоприму, що є конкурентним інгібітором дигідрофолатредуктази і порушує один з етапів синтезу нуклеїнових кислот - утворення тетрагідрофолієвої кислоти з дигідрофолієвою. Триметоприм володіє вираженою антибактеріальною активністю у відношенні багатьох грампозитивних і грамнегативних мікробів. Уведення триметоприму в композицію в кількості 0,1-30мас.% забезпечує найбільш оптимальний і збалансований вплив, оскільки дозволяє дозувати антибактеріальну композицію в залежності від споживаної суб'єктом, що піддається лікуванню, кількості води або корму.

Також доцільним є введення в композицію, щонайменше, однієї органічної кислоти, обраної з групи, що включає: мурашину, оцтову, валеріанову, капронову, енантову, яблучну, винну, молочну, щавлеву, бурштинову, пропіонову, лимонну, малонову, глутарову кислоти. Введення в композицію органічної кислоти в кількості 0,1-90мас.% дозволяє забезпечити повне розчинення важкорозчинних компонентів композиції - фторхінолонів і триметоприму, що у свою чергу дозволяє забезпечити високу терапевтичну ефективність при лікуванні інфекційних захворювань у суб'єктів, що піддаються впливу антибактеріальної композиції.

Введення в композицію, щонайменше, одного фторхінолону або, щонайменше, однієї фармацевтично прийнятної солі фторхінолону разом із триметопримом дозволяє забезпечити синергічний ефект зазначених компонентів композиції. Механізм синергічної дії полягає в тому, що обидва компоненти в мікробів діють на різні ланки того самого процесу - синтезу нуклеїнових кислот, що є передумовою для прояву потенціувального синергізму.

Це забезпечує високу терапевтичну ефективність композиції, значно розширює спектр її дії, тривалість її впливу і дозволяє знизити необхідну для ефективного впливу кількість композиції, що, у свою чергу, буде економічно доцільним і безпечним за рахунок зниження імовірності побічного ефекту компонентів композиції.

Переважає включення до складу композиції, щонайменше, однієї допоміжної речовини, що відноситься до функціональної групи стабілізаторів, консервантів, антиоксидантів. Включення до-

поміжних речовин дозволяє забезпечити одержання обраної лікарської форми композиції, безпечно збереження і наступне використання композиції у ветеринарній медицині.

За допомогою композиції, що заявляється, можливе лікування домашніх і декоративних птахів, ссавців, зокрема, великої і дрібної рогатої худоби, свиней, коней від інфекційних хвороб, викликаних грампозитивними і грамнегативними бактеріями, зокрема: *Salmonella* spp., *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Shigella* spp., *Citrobacter* spp., *M. morganii*, *Vibrio* spp., *Haemophilus* spp., *Neisseria* spp., *Pseudomonas* spp., *Listeria* spp., *Pasteurella* spp., *Legionella* spp., *Staphylococcus* spp., *E. coli*, *Serratia* spp., *St. epidermidis*, *St. aureus*, *S. piogenes*, *Providencia* spp. Варіанти здійснення антибактеріальної композиції за даним винаходом ілюструються наступними прикладами.

Приклад 1

Антибактеріальна композиція при наступному співвідношенні компонентів, мас. %:

норфлоксацин	0,1
триметоприм	0,1
оцтова кислота	0,1
бензиловий спирт	0,1
вода	решта.

Зазначений кількісний вміст компонентів композиції є мінімальним і в даному випадку необхідне використання достатньо великої кількості препарату. Однак уже при такому кількісному вмісті компонентів композиція володіє достатньою терапевтичною ефективністю при лікуванні інфекційних захворювань, а також є простою у застосуванні і безпечною за рахунок зниження імовірності побічного ефекту компонентів композиції. При вмісті компонентів нижче зазначеної кількості не вдається досягти необхідного терапевтичного ефекту.

Приклад 2

Антибактеріальна композиція при наступному співвідношенні компонентів, мас. %:

норфлоксацин	10
триметоприм	5
оцтова кислота	10
бензиловий спирт	1
вода	решта.

Зазначений кількісний вміст компонентів композиції є одним з найбільш переважних і при такому кількісному вмісті компонентів композиція володіє високою терапевтичною ефективністю при лікуванні інфекційних захворювань, а також є простою у застосуванні і безпечною за рахунок зниження імовірності побічного ефекту компонентів композиції.

Приклад 3

Антибактеріальна композиція при наступному співвідношенні компонентів, мас. %:

норфлоксацин	40
триметоприм	5
оцтова кислота	40
бензиловий спирт	0,1
вода	решта.

Зазначений кількісний вміст норфлоксацину є максимальним, оскільки норфлоксацин погано розчиняється в концентрації більш 40%. При тако-

му кількісному вмісті компонентів композиція володіє високою терапевтичною ефективністю при лікуванні інфекційних захворювань, а також є простою у застосуванні і безпечною за рахунок зниження імовірності побічного ефекту компонентів композиції.

Приклад 4

Антибактеріальна композиція при наступному співвідношенні компонентів, мас. %:

норфлуксацин	40
триметоприм	5
оцтова кислота	40
бензиловий спирт	0,1
вода	решта.

Зазначений кількісний вміст енрофлуксацину є максимальним, оскільки енрофлуксацин погано розчиняється в концентрації більш 40%. При такому кількісному вмісті компонентів композиція володіє високою терапевтичною ефективністю при лікуванні інфекційних захворювань, а також є простою у застосуванні і безпечною за рахунок зниження імовірності побічного ефекту компонентів композиції.

Методом мікророзведень у рідких живильних середовищах визначалась мінімальна інгібуюча концентрація антибактеріальної композиції, що заявляється, і препарату порівняння (10% розчин норфлуксацину).

Таблиця 1

Мінімальна інгібуюча концентрація
Антибактеріальної композиції і препарату порівняння, мкг/мл (n=5)

Препарат	E. coli	Staphylococcus aureus P 209
Антибактеріальна композиція з прикладу 2	0,07	0,07
10% розчин норфлуксацину	0,09	0,09

Методом мікророзведень у рідких живильних середовищах визначалась мінімальна бактерицидна концентрація антибактеріальної композиції,

що заявляється, і препарату порівняння (10% розчин норфлуксацину).

Таблиця 2

Мінімальна бактерицидна концентрація
Антибактеріальної композиції і препарату порівняння, мкг/мл (n=5)

Препарат	E. coli	Staphylococcus aureus P 209
Антибактеріальна композиція з прикладу 2	0,58	0,29
10% розчин норфлуксацину	0,78	0,39

З приведених Таблиць 1 і 2 видно, що антибактеріальна композиція, що заявляється, значно перевершує препарат порівняння за антибактеріальною дією, що свідчить про синергізм. За допомогою диско-дифузійного методу вивчали протимік-

робну активність антибактеріальної композиції, що заявляється, у порівнянні з іншими антибіотиками. Як тест-культури використовували штам E. coli 078 і Salmonella typhimurium.

Таблиця 3

Чутливість бактеріальних культур до
Антибактеріальної композиції, що заявляється та різних антибіотиків (диско-дифузійний метод)

Культури	Антибіотик	Зона затримки зростання, мм
E. coli	Антибактеріальна композиція	30
	Енрофлуксацин	26
	Фторфенікол	25
	Спектиноміцин	25
	Колистин	15
	Лінкоміцин	0
Salmonella typhimurium	Антибактеріальна композиція	32
	Енрофлуксацин	27
	Фторфенікол	24
	Спектиноміцин	21
	Колистин	15
	Лінкоміцин	0

З Таблиці 3 видно, що антибактеріальна композиція, що заявляється, переважає за зоною затримки зростання використаних штамів мікроорганізмів інші антибіотики, зокрема, енрофлоксацин, який являється фторхінолоном.

Лікування за допомогою антибактеріальної композиції, що заявляється, проводиться в такий спосіб.

Антибактеріальна композиція може застосовуватися для лікування інфекційних захворювань домашніх птахів і ссавців будь-якого віку, наприклад, для лікування сальмонельозу. Композицію, що заявляється, додають у питну воду або корм в оптимальній концентрації 1:1000 один раз у день протягом 5 днів. Однак тривалість лікування може варіюватися в залежності від стану суб'єктів, що піддаються впливу антибактеріальної композиції.

Вивчення лікувальної ефективності антибактеріальної композиції здійснюється на курях.

Як препарат порівняння використовували пре-

парат, що містить 10% енрофлоксацину. Для досліджень використовували курей-бройлерів віком не більше 3 тижнів. Критерієм добору тварин для експерименту була наявність ознак колібактеріозу: загальне пригнічення, відсутність апетиту, профузні поноси і сильна спрага, ознаки поразки органів дихання. Діагноз був підтверджений бактеріологічними дослідженнями.

Антибактеріальну композицію і препарат порівняння задавали з водою в дозі 1мл на 1л питної води протягом 5 діб.

Клінічне визначення ефективності містило в собі облік смертності, кількості не видужалих суб'єктів, що піддаються лікуванню, і кількість видужалих.

Результати досліджень приведені в Таблиці 4. Смертність у групі, що одержували препарат порівняння, була вище (8% проти 3%), ніж у групі, що одержували антибактеріальну композицію, що заявляється.

Таблиця 4

Результати дослідження терапевтичної ефективності
Антибактеріальної композиції і препарату порівняння на курях

Препарат Показники	Антибактеріальна композиція	Препарат порівняння
Загальна кількість тварин	100	100
Кількість тварин, що загинули під час експерименту	3	8
Кількість видужалих тварин	97	92

Таким чином, винахід, що заявляється, являє собою антибактеріальну композицію, яка завдяки своєму якісному і кількісному складу володіє високою терапевтичною ефективністю при лікуванні інфекційних захворювань. Також застосування

композиції за даним винаходом забезпечує простоту обробки суб'єктів, що піддаються лікуванню, є економічно доцільним і безпечним за рахунок зниження імовірності побічного ефекту компонентів композиції.