



УКРАЇНА

(19) UA (11) 94177 (13) C2

(51) МПК (2011.01)

A61K 31/4709

A61K 31/505

A61K 31/194 (2006.01)

A61K 31/7048 (2006.01)

A61P 33/00

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

## (54) ПРОТИМІКРОБНА КОМПОЗИЦІЯ

1

2

(21) a201000872

(22) 29.01.2010

(24) 11.04.2011

(46) 11.04.2011, Бюл.№ 7, 2011 р.

(72) КУЗЬМІН АНАТОЛІЙ АЛЬБЕРТОВИЧ, БОРОВКО ОЛЕКСАНДР МИКОЛАЙОВИЧ

(73) КУЗЬМІН АНАТОЛІЙ АЛЬБЕРТОВИЧ, БОРОВКО ОЛЕКСАНДР МИКОЛАЙОВИЧ

(56) US 2002/0031601 A1 14.03.2002

RU 2325187 C1 27.05.2008

CN 1302611 A 11.07.2001

(57) 1. Протимікробна композиція для застосування у ветеринарній медицині, яка містить триметоприм та/або щонайменше один фторхінолон або щонайменше одну фармацевтично прийнятну сіль фторхінолону, щонайменше одну органічну кислоту, допоміжні речовини та фармацевтично прийнятний розчинник, яка відрізняється тим, що додатково містить щонайменше один макролідний антибіотик або щонайменше одну фармацевтично прийнятну сіль макролідного антибіотика.

2. Протимікробна композиція за п. 1, яка відрізняється тим, що має наступне співвідношення компонентів, мас. %:

макролідний антибіотик або його фармацевтично прийнятна сіль	0,1-50
триметоприм	0,1-30
органічна кислота	0,1-90
допоміжні речовини	0,1-20
фармацевтично прийнятний розчинник	решта.

3. Протимікробна композиція за п. 1, яка відрізняється тим, що має наступне співвідношення компонентів, мас. %:

макролідний антибіотик або його фармацевтично прийнятна сіль	0,1-50
фторхінолон або його фармацевтично прийнятна сіль	0,1-40
органічна кислота	0,1-90
допоміжні речовини	0,1-20
фармацевтично прийнятний розчинник	решта.

4. Протимікробна композиція за п. 1, яка відрізняється тим, що має наступне співвідношення компонентів, мас. %:

макролідний антибіотик або його фармацевтично прийнятна сіль	0,1-50
триметоприм	0,1-30
фторхінолон або його фармацевтично прийнятна сіль	0,1-40
органічна кислота	0,1-90
допоміжні речовини	0,1-20
фармацевтично прийнятний розчинник	решта.

5. Протимікробна композиція за п. 1, яка відрізняється тим, що макролідний антибіотик або його фармацевтично прийнятна сіль вибрані з групи, що містить: еритриміцин (еритроміцин), спіраміцин, мідекаміцин, олеандоміцин, рокситроміцин, джозаміцин, тролеандоміцин, кларитроміцин, азитроміцин, міокаміцин, рокітаміцин, диритроміцин, флуристроміцин, телітроміцин, тилозин, тилмікозин, кітазаміцин, тулатроміцин, гамітроміцин.

6. Протимікробна композиція за п. 1, яка відрізняється тим, що фторхінолон або його фармацевтично прийнятна сіль вибрані з групи, що містить: офлоксацин, ципрофлоксацин, пефлоксацин, еноксацин, темафлоксацин, норфлоксацин, ломефлоксацин, флероксацин, спарфлоксацин, руфлоксацин, грепафлоксацин, левофлоксацин, тровафлоксацин, моксифлоксацин, геміфлоксацин, гатифлоксацин, пруліфлоксацин, пазуфлоксацин, гареноксацин, енрофлоксацин, данофлоксацин, маброфлоксацин, дифлоксацин, орбіфлоксацин, ібафлоксацин, ситафлоксацин, клінафлоксацин.

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

8. Протимікробна композиція за п. 1, яка відрізняється тим, що як допоміжні речовини використовуються стабілізатори та/або консерванти, та/або антиоксиданти.

(13) C2

(11) 94177

(19) UA

9. Протимікробна композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що застосовується для лікування інфе-

кцій, викликаних грампозитивними та грамнегативними мікроорганізмами, найпростішими.

Винахід відноситься до ветеринарної медицини, зокрема, до препаратів, призначених для профілактики та лікування захворювань, викликаних грампозитивними та грамнегативними мікроорганізмами, найпростішими, наприклад, збудниками сальмонельозу, колібактеріозу, пастерельозу, мікоплазмозу та інших захворювань.

Широко відомо, що у ветеринарії задля лікування різних захворювань застосовують антибіотики, сульфаніламідни, нітрофуранові препарати. Однак тривале застосування антибіотиків призводить до появи штамів мікроорганізмів, стійких до цих препаратів, що вимагає збільшення доз та постійного оновлення засобів боротьби зі збудниками інфекцій. Крім того, тривале застосування антибіотиків справляє відчутний негативний вплив на організм суб'єктів, що піддаються лікуванню. У практиці ветеринарної медицини широко застосовуються антибактеріальні композиції, що містять сульфаніламідни та триметоприм, позитивною якістю 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 JMT Limitations of and indications for the use of co-trimoxazole. J. Chemother., 1994, 6, 3-11]. Триметоприм, можливо, уповільнює розвиток резистентності до сульфаніламідів. Однак, підвищення чутливості до сульфаніламідів можна також пояснити зниженням селективного тиску внаслідок зменшення їх застосування. Сульфаніламідний компонент таких композицій в більшості клінічних ситуацій не представляє цінності, що пов'язано з високою резистентністю мікрофлори до сульфаніламідів. Крім того, саме сульфаніламідний компонент становить ризик тяжких небажаних реакцій та лікарських взаємодій.

Також в даний час широко застосовуються фторхінолони. 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 та четвертого поколінь і розробці нових лікарських композицій. Сучасні фторхінолони навіть у малих концентраціях мають високу антибактеріальну активність проти грампозитивних та грамнегативних бактерій, а також проти мікоплазм. До недоліків фторхінолонів можна віднести ризик розвитку ряду побічних ефектів, таких як реакція з боку шлунково-кишкового тракту, центральної нервової системи, фотосенсибілізація. Під час прийому фторхінолонів часто виникає необхідність одночасного прийому імуностимуляторів, оскільки дані препарати чинять системний вплив на організм. Також деякі

мікроорганізми мають високу резистентність до фторхінолонів. Тому актуальною є тенденція використання фторхінолонів спільно з іншими типами антибіотиків, зокрема з макролідами.

Макроліди являють собою бактеріостатичні антибіотики широкого спектру дії, які при високих концентраціях можуть справляти бактерицидну дію. В основі їх хімічної структури лежить макроциклічне лактонне кільце. Залежно від числа атомів вуглецю в цьому кільці макроліди поділяються на 3 групи: 14-, 15-і 16-членні. В кільці 15-членних макролідів є включеним атом азоту, у зв'язку з чим вони частіше (та правильніше) зветься азалідами.

Прототипом групи макролідних антибіотиків є еритроміцин, який застосовується в клінічній практиці з початку 50-х рр. Препарат є найбільш активним *in vitro* щодо грампозитивних коків (стрепто- та стафілококів) і грампозитивних паличок, включаючи *Bacillus anthracis*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium* spp. та *Listeria monocytogenes*. Крім того, антибіотик проявляє активність щодо грамнегативних коків (*Neisseria* spp.), грамнегативних паличок, включаючи штам *Legionella pneumophila*, *Pasteurella multocida*, *Brucella* spp., і внутрішньоклітинних мікроорганізмів (*Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*, *Chlamydia trachomatis*, *Rickettsia* spp.). Спектр дії еритроміцину включає також *Actinomyces* spp., *Treponema* spp., *Entamoeba histolytica*, *Borrelia burgdorferi*, *Haemophilus influenzae*, *Mycobacterium kansasii*, *M. scrofulaceum* і деяких бактероїдів (у тому числі *Bacteroides fragilis*). Віруси, гриби, бактерії родини *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* spp. і *Acinetobacter* spp. мають природну стійкість до еритроміцину.

Спектр дії інших макролідів в цілому схожий з таким еритроміцину, але має деякі особливості для кожного макроліду. Нові макроліди перевищують еритроміцин за дією на деякі найпростіші (*Toxoplasma gondii*), спірохети (*B. burgdorferi*) та атипичні внутрішньоклітинні мікобактерії *M. avium*, які часто викликають опортуністичні інфекції у хворих на СНІД.

Також можна сказати, що макроліди розглядають як потенційні імуномодулятори. Одним з основних механізмів імуномодулюючої дії протимікробних засобів є модифікація структури та факторів вірулентності мікроорганізмів. Макроліди, як і інші антибіотики, що пригнічують синтез білка в бактеріальних клітинах, викликають зміни клітинної мембрани мікробів, що призводить до посилення фагоцитозу. Це пов'язано зі зменшенням експресії на поверхні бактеріальних клітин деяких білків з антифагоцитарними функціями.

Взагалі, ефективність лікування інфекційних захворювань антибактеріальними препаратами залежить від правильного вибору лікарського засобу з урахуванням чутливості до нього збудника, вибору оптимальної дози, кратності та тривалості його застосування, що можливо після встановлен-

ня точного діагнозу, виділення збудника захворювання та визначення його чутливості. Попередній діагноз ставлять на підставі епізоотичних, клінічних та патологоанатомічних даних, а остаточний – за результатами бактеріологічного, серологічного та інших необхідних методів дослідження. Для виділення збудника та визначення його чутливості до протимікробних препаратів потрібен тривалий час, тому лікування тварин часто починають на підставі попереднього діагнозу.

У тваринництві та, зокрема, в птахівництві, серйозну проблему представляють змішані інфекції. Наприклад, при інфікуванні курок мікоплазмами дуже часто має місце зараження тварин іншими збудниками.

Захворювання мікоплазмозом характеризується тим, що суб'єкт тривалий час є носієм збудника. Прояву клінічних ознак сприяє зниження загальної резистентності організму на фоні продуктивного та біологічного стрес-факторів. Гострий мікоплазмоз часто розвивається на фоні інших, більш небезпечних інфекцій, коли імунна система організму-хазяїну виявляється послабленою або нездатною адекватно сприймати мікоплазми, як чужорідні об'єкти. Сама мікоплазма, що вкрай важливо, може підвищувати чутливість птахів до вірусних інфекцій, таких як ньюкаслська хвороба, а також до живих вакцин, що викликане пошкодженням місцевого захисного механізму й імуносупресивним ефектом. Мікоплазми також полегшують доступ до організму птахів бактеріальних інфекцій і особливо виду *E. Coli*. Той факт, що мікоплазма як інфекція ускладнюється колібактеріозом, підтверджують результати серологічних досліджень. Тому застосування при змішаних інфекціях лікарських засобів, спрямованих проти тільки одного збудника, не призводить до позитивного результату, оскільки інший або інші види мікроорганізмів залишаються в організмі тварини та чинять свою патогенну дію. Тому доцільним є використання препаратів широкого спектру антимікробної дії, комплексних лікарських препаратів. Таким чином, актуальною є тенденція створення протимікробної композиції, яка об'єднала б у своєму складі вищезгадані лікарські препарати, що дозволило б подолати окремі їх недоліки та забезпечити отримання композиції, що має високий терапевтичний ефект.

Найбільш близьким аналогом винаходу, який заявляють, є протимікробна композиція, що містить триметоприм, та/або, щонайменше, один фторхінолон, або, щонайменше, одну фармацевтичну прийнятну сіль фторхінолону, щонайменше, одну органічну кислоту, допоміжні речовини та фармацевтично прийнятний розчинник.

До недоліків описаної композиції можна віднести відносно низьку її ефективність під час лікування змішаних інфекцій, оскільки вплив, спрямований тільки на одного збудника, не призводить до позитивного результату, так як інший або інші види мікроорганізмів залишаються в організмі суб'єкта, що піддається лікуванню, та чинять свою патогенну дію.

В основу винаходу поставлено завдання створення протимікробної композиції, яка завдяки своєму якісному та кількісному складу дозволить за-

безпечити високу терапевтичну ефективність під час лікування змішаних інфекційних захворювань, застосування якої забезпечить простоту обробки суб'єктів, що піддаються лікуванню, а також буде економічно доцільним і безпечним за рахунок зниження ймовірності побічного ефекту компонентів композиції.

Поставлена задача вирішується тим, що розроблена протимікробна композиція, яка містить триметоприм та/або, щонайменше, один фторхінолон або, щонайменше, одну фармацевтично прийнятну сіль фторхінолону, щонайменше, одну органічну кислоту, допоміжні речовини та фармацевтично прийнятний розчинник, при цьому композиція додатково містить, щонайменше, один макролідний антибіотик або, щонайменше, одну фармацевтично прийнятну сіль макролідного антибіотика.

Такий склад композиції забезпечує підвищення лікувальної та профілактичної ефективності та розширення спектру антимікробної дії препарату за рахунок формування комплексного лікарського препарату, застосування якого дозволяє забезпечити позитивний терапевтичний вплив під час лікування змішаних інфекцій, і при цьому отримана протимікробна композиція більш безпечна для суб'єктів, що піддаються лікуванню, за рахунок зменшення ймовірності побічного ефекту впливу компонентів композиції.

Є можливим варіант реалізації винаходу, в якому протимікробна композиція має наступне співвідношення компонентів, мас. %:

Макролідний антибіотик або його фармацевтично прийнятна сіль	0,1-50
Триметоприм	0,1-30
Органічна кислота	0,1-90
Допоміжні речовини	0,1-20
Фармацевтично прийнятний розчинник	решта.

Поєднання макролідного антибіотика або його фармацевтично прийнятної солі з триметопримом дозволяють забезпечити створення комплексного лікарського препарату, що має широкий спектр антимікробної дії, а також застосування композиції, яку заявляють, є економічно доцільним і безпечним за рахунок зниження ймовірності побічного ефекту компонентів композиції. Зазначений кількісний вміст компонентів композиції є достатнім для виявлення терапевтично ефективного впливу при стані, що попереджають або лікують, а також для здійснення профілактичного впливу задля запобігання можливого захворювання у птахів і ссавців. Також зазначений кількісний вміст елементів є оптимальним з точки зору безпеки прийому протимікробної композиції та дозволяє уникнути можливих побічних ефектів під час лікування за допомогою композиції, яку заявляють. Терапевтично ефективна кількість компонентів композиції буде варіюватися залежно від специфічного стану, що лікують, фізичного стану суб'єктів, що піддаються лікуванню, тяжкості стану, що піддається лікуванню/попередженню, тривалості лікування, природи одночасної терапії, сполуки або композиції, що специфічно застосовують, певного фармацевтич-

но прийняттого допоміжного засобу, що використовується, та подібних факторів.

Також є можливим варіант реалізації винаходу, в якому протимікробна композиція має наступне співвідношення компонентів, мас. %:

Макролідний антибіотик або його фармацевтично прийнятна сіль	0,1-50
Фторхінолон або його фармацевтично прийнятна сіль	0,1-40
Органічна кислота	0,1-90
Допоміжні речовини	0,1-20
Фармацевтично прийнятний розчинник	решта.

Поєднання макролідного антибіотика або його фармацевтично прийнятної солі з фторхінолоном або його фармацевтично прийнятною сіллю дозволяє забезпечити створення комплексного лікарського препарату, що має широкий спектр антимікробної дії, а також застосування композиції, яку заявляють, є економічно доцільним і безпечним за рахунок зниження ймовірності побічного ефекту компонентів композиції. Зазначений кількісний вміст компонентів композиції є достатнім для виявлення терапевтично ефективного впливу при стані, що попереджають або лікують, а також для здійснення профілактичного впливу задля запобігання можливого захворювання у птахів і ссавців. Також зазначений кількісний вміст елементів є оптимальним з точки зору безпеки прийому протимікробної композиції та дозволяє уникнути можливих побічних ефектів під час лікування за допомогою композиції, яку заявляють. Терапевтично ефективна кількість компонентів композиції буде варіюватися залежно від специфічного стану, що лікують, фізичного стану суб'єктів, що піддаються лікуванню, тяжкості стану, що піддається лікуванню/попередженню, тривалості лікування, природи одночасної терапії, сполуки або композиції, що специфічно застосовують, певного фармацевтично прийняттого допоміжного засобу, що використовується, та подібних факторів.

Ще одним варіантом реалізації винаходу є протимікробна композиція, яка має наступне співвідношення компонентів, мас. %:

Макролідний антибіотик або його фармацевтично прийнятна сіль	0,1-50
Триметоприм	0,1-30
Фторхінолон або його фармацевтично прийнятна сіль	0,1-40
Органічна кислота	0,1-90
Допоміжні речовини	0,1-20
Фармацевтично прийнятний розчинник	решта.

Поєднання макролідного антибіотика або його фармацевтично прийнятної солі з триметопримом та фторхінолоном або його фармацевтично прийнятною сіллю дозволяє забезпечити створення комплексного лікарського препарату, що має широкий спектр антимікробної дії, а також застосування композиції, яку заявляють, є економічно доцільним і безпечним за рахунок зниження ймовірності побічного ефекту компонентів композиції. Зазначений кількісний вміст компонентів композиції є достатнім для виявлення терапевтично ефективного впливу при стані, що попереджають або лікують, а також для здійснення профілактичного

впливу задля запобігання можливого захворювання у птахів і ссавців. Також зазначений кількісний вміст елементів є оптимальним з точки зору безпеки прийому протимікробної композиції та дозволяє уникнути можливих побічних ефектів під час лікування за допомогою композиції, яку заявляють. Терапевтично ефективна кількість компонентів композиції буде варіюватися залежно від специфічного стану, що лікують, фізичного стану суб'єктів, що піддаються лікуванню, тяжкості стану, що піддається лікуванню/попередженню, тривалості лікування, природи одночасної терапії, сполуки або композиції, що специфічно застосовують, певного фармацевтично прийняттого допоміжного засобу, що використовується, та подібних факторів.

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

Доцільною є така реалізація винаходу, за якою макролідний антибіотик або його фармацевтично прийнятна сіль обрані з групи, яка містить: еритроміцин, спіраміцин, мідекаміцин, олеандоміцин, рокситроміцин, джозаміцин, тролеандоміцин, кларитроміцин, азитроміцин, міокаміцин, рокітаміцин, диритроміцин, флуритроміцин, телітроміцин, тилозин, тилмікозин, кітазаміцин, тулатроміцин, гамітроміцин. Макролідні антибіотики - велика група антибіотиків (природних і напівсинтетичних), основу хімічної структури яких становить макроциклічне лактонне кільце з одним або декількома вуглеводними залишками. Залежно від числа атомів вуглецю в кільці макроліди підрозділяються на 14-членні (еритроміцин, кларитроміцин, рокситроміцин), 15-членні (азитроміцин) та 16-членні (джозаміцин, мідекаміцин, спіраміцин). За спектром і ступенем антибактеріальної активності представники цієї групи близькі, виняток становлять нові напівсинтетичні макроліди (азитроміцин і кларитроміцин), які виявляють більшу активність щодо багатьох внутрішньоклітинних бактерій, деяких збудників небезпечних інфекцій (бруцели, рикетсії), грампозитивних і грамнегативних неспороутворюючих анаеробів та ін. За механізмом дії макроліди є інгібіторами синтезу білка. Як правило, макроліди виявляють бактеріостатичну дію, але в деяких умовах - при зміні pH середовища, зниженні щільності інокулума, високих концентраціях у середовищі - можуть діяти бактерицидно. Сучасні напівсинтетичні макроліди характеризуються широким спектром дії: вони активні проти більшості грампозитивних мікроорганізмів, багатьох грамнегативних бактерій, "атипових" внутрішньоклітинних збудників респіраторних інфекцій; в спектр їх дії входять також атипіві мікобактерії, збудники ряду небезпечних інфекційних захворювань (рикетсії, бруцели, борелії та ін.) і деякі найпростіші. Вони перевищують природні макроліди не тільки за широтою спектру та ступенем антибактеріальної активності, але й за бактерицидною дією на багатьох збудників. Також застосування макролідних антибіотиків обумовлено їх здатністю накопичуватися

та довгостроково затримуватися в імунотропних клітинах після завершення терапії, їх високою безпекою при застосуванні, а також високою економічною ефективністю їх впровадження.

Доцільною є така реалізація винаходу, при якій фторхінолон або його фармацевтично прийнятна сіль обрані з групи, що містить: офлоксацин, ципрофлоксацин, пефлоксацин, еноксацин, темафлоксацин, норфлоксацин, ломефлоксацин, флероксацин, спарфлоксацин, руфлоксацин, грепафлоксацин, левофлоксацин, тровафлоксацин, моксифлоксацин, геміфлоксацин, гатифлоксацин, пруліфлоксацин, пазуфлоксацин, гареноксацин, енрофлоксацин, данофлоксацин, маброфлоксацин, дифлоксацин, орбіфлоксацин, ібафлоксацин, ситафлоксацин, клінафлоксацин. Фторхінолони відрізняються широким спектром антимікробної дії, включаючи стафілококи, високою бактерицидною активністю та гарною фармакокінетикою, що дозволяє застосовувати їх для лікування інфекцій різної локалізації. Фторхінолони, введені в практику з середини 90-х років (III-IV покоління), характеризуються більш високою активністю щодо грампозитивних бактерій (перш за все пневмококів), внутрішньоклітинних патогенів, анаеробів (IV покоління), а також ще більш оптимізованою фармакокінетикою. Наявність у ряді препаратів лікарських форм для внутрішньовенного введення та прийому всередину в поєднанні з високою біодоступністю дозволяє проводити ступінчасту терапію, яка за зів'язаної клінічної ефективності істотно дешевше парентеральної.

Фторхінолони, на відміну від нефторованих хінолонів, мають великий об'єм розподілу, створюють високі концентрації в органах і тканинах, проникають всередину клітин. 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 у різних фторхінолонів коливається від 3-4 год (норфлоксацин) до 12-14 год (пефлоксацин, моксифлоксацин) і навіть до 18-20 год (спарфлоксацин).

Введення фторхінолону або його фармацевтично прийнятної солі в композицію в кількості 0,1-40 мас. % забезпечує найбільш оптимальний та збалансований вплив, оскільки дозволяє дозувати антибактеріальну композицію в залежності від кількості води або корму, що споживається суб'єктом, який піддається лікуванню.

Доцільним є також використання в якості ще однієї діючої речовини триметоприму, який є конкурентним інгібітором дигідрофолатредуктази та порушує один з етапів синтезу нуклеїнових кислот - утворення тетрагідрофолієвої кислоти з дигідрофолієвої. Триметоприм має виражену антибактеріальну активність щодо багатьох грампозитивних і грамнегативних мікробів. Введення триметоприму в композицію в кількості 0,1-30 мас. % забезпечує найбільш оптимальний та збалансований вплив, оскільки дозволяє дозувати протимікробну композицію в залежності від кількості води або

корму, що споживається суб'єктом, який піддається лікуванню.

Доцільною також є така реалізація винаходу, що заявляється, при якій органічна кислота обрана з групи, що включає: аскорбінову, мурашину, оцтову, валеріанову, капронову, енантову, яблучну, винну, молочну, щавлеву, бурштинову, пропіонову, лимонну, малонову, глутарову кислоти. Введення в композицію органічної кислоти в кількості 0,1-90 мас. % дозволяє забезпечити повне розчинення важкорозчинних компонентів композиції фторхінолонів і триметоприму, що в свою чергу дозволяє забезпечити високу терапевтичну ефективність при лікуванні змішаних інфекційних захворювань у суб'єктів, які зазнають вплив протимікробної композиції.

Переважає використання в якості допоміжних речовин стабілізаторів та/або консервантів, та/або антиоксидантів. Включення допоміжних речовин дозволяє забезпечити отримання обраної лікарської форми композиції, безпечно зберігання та подальше використання композиції у ветеринарній медицині.

За допомогою композиції, яку заявляють, можливе лікування домашньої та декоративної птиці, ссавців, зокрема, великої та дрібної рогатої худоби, свиней, коней від інфекційних хвороб, викликаних грампозитивними та грамнегативними мікроорганізмами, зокрема: *Salmonella* spp., *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Shigella* spp., *Citrobacter* spp., *M. Morgani*, *M. galisepticum*, *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 протимікробної композиції за даним винаходом ілюструються наступними прикладами.

#### Приклад 1

Протимікробна композиція з наступним співвідношенням компонентів, мас. %:

Тилмікозину фосфат	0,1
Енрофлоксацин	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 досить великої кількості препарату. Проте, вже при такому кількісному вмісті компонентів композиція має достатню терапевтичну ефективність під час лікування змішаних інфекцій, а також є простою у застосуванні та безпечною за рахунок зниження ймовірності побічного ефекту компонентів композиції. Якщо вміст компонентів нижче вказаної кількості, то не вдається досягти необхідного терапевтичного ефекту.

#### Приклад 2

Протимікробна композиція з наступним співвідношенням компонентів, мас. %:

Тилозину фосфат	10
Норфлоксацин	10
Триметоприм	5

Оцтова кислота	10
Бензиловий спирт	1
Вода	решта.

Зазначений кількісний вміст компонентів композиції є одним з найбільш бажаних і за таким кількісним вмістом компонентів композиція має високу терапевтичну ефективність під час лікування змішаних інфекцій, а також є простою у застосуванні та безпечною за рахунок зниження ймовірності побічного ефекту компонентів композиції.

#### Приклад 3

Протимікробна композиція з наступним співвідношенням компонентів, мас. %:

Тилмікозину фосфат	40
Триметоприм	5
Молочна кислота	40

Бензиловий спирт	0,1
Вода	решта.

Зазначений кількісний вміст тилмікозину фосфату є максимальним, оскільки тилмікозину фосфат погано розчиняється в концентрації понад 40%. За таким кількісним вмістом компонентів композиція має високу терапевтичну ефективність при змішаних інфекціях, а також є простою у застосуванні і безпечною за рахунок зниження ймовірності побічного ефекту компонентів композиції.

Методом мікророзведень у рідких живильних середовищах визначалася мінімальна інгібуюча концентрація протимікробної композиції, яку заявляють, і препарату порівняння (10% розчин енрофлоксацину).

Таблиця 1

Мінімальна інгібуюча концентрація протимікробної композиції та препарату порівняння, мкг/мл (n=5)

Препарат	E. coli	Staphylococcus aureus
Протимікробна композиція з прикладу 2	0,04	0,05
10% розчин енрофлоксацину	0,1	0,1

Методом мікророзведень у рідких живильних середовищах визначалася мінімальна бактерицидна концентрація протимікробної композиції, яку

заявляють, і препарату порівняння (10% розчин енрофлоксацину).

Таблиця 2

Мінімальна бактерицидна концентрація протимікробної композиції та препарату порівняння, мкг/мл (n=5)

Препарат	E. coli	Staphylococcus aureus
Протимікробна композиція з прикладу 2	0,5	0,2
10% розчин енрофлоксацину	0,70	0,35

З наведених Таблиць 1 і 2 видно, що протимікробна композиція, яку заявляють, значно перевищує препарат порівняння за антибактеріальною дією, що свідчить про синергізм дії.

Лікування за допомогою протимікробної композиції, яку заявляють, здійснюється наступним чином.

Протимікробна композиція може застосовуватися задля лікування змішаних інфекційних захворювань домашніх птахів і ссавців будь-якого віку, наприклад, задля лікування змішаної інфекції мікоплазма + кишкова паличка. Композицію, яку заявляють, додають до питної води або корму в оптимальній концентрації 1:1000 один раз на день протягом 5 днів. Однак тривалість лікування може варіюватися залежно від стану суб'єктів, які зазнають вплив протимікробної композиції.

Вивчення лікувальної ефективності протимікробної композиції здійснювалося на курках.

Як препарат порівняння використовували препарат, що містить 10% енрофлоксацину. Для дос-

ліджень використовували курок віком не більше 4 місяців. Критерієм відбору тварин для експерименту була наявність ознак колибактеріозу та респіраторного мікоплазмозу: загальне пригнічення, відсутність апетиту, профузні проноси та сильна спрага, ознаки ураження органів дихання. Діагноз був підтверджений бактеріологічними дослідженнями.

Протимікробну композицію та препарат порівняння давали з водою в дозі 1 мл на 1 л питної води протягом 5 діб.

Клінічне визначення ефективності включало до себе облік смертності, кількості суб'єктів, що не видужали, які піддаються лікуванню, та кількість тих, що видужали.

Результати досліджень наведені в Таблиці 3. Смертність у групі, що одержувала препарат порівняння, була вищою (7 % проти 2 %), ніж у групі, що одержувала протимікробну композицію, яку заявляють.

Таблиця 3

Результати дослідження терапевтичної ефективності протимікробної композиції  
та препарату порівняння на курках

Препарат Показники	Протимікробна композиція	Препарат порівняння
Загальна кількість тварин	100	100
Кількість тварин, що загинули під час експерименту	2	7
Кількість тварин, що видужали	98	93

Таким чином, винахід, що заявляється, являє собою протимікробну композицію, яка завдяки своєму якісному та кількісному складові має високу терапевтичну ефективність під час лікування змішаних інфекційних захворювань. Також застосування композиції за даним винаходом забезпе-

чує більшу ефективність, простоту обробки суб'єктів, що піддаються лікуванню, є економічно доцільним і безпечним за рахунок зниження ймовірності побічного ефекту компонентів композиції.