



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **105260** (13) **C2**

(51) МПК (2014.01)

**A61K 9/16** (2006.01)

**A61K 47/04** (2006.01)

**A61K 45/08** (2006.01)

**A61P 1/04** (2006.01)

**A61P 1/10** (2006.01)

**B82B 1/00**

**B82Y 5/00**

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>а 2012 08313</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Лімонов Віктор Львовіч (RU),</b> <b>Гайдунь Конstantin Валентінович (RU),</b> <b>Душкін Александр Валер'євич (RU)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>06.07.2012</b>	
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід: <b>25.04.2014</b>	
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>2011147170/15</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>Лімонов Віктор Львовіч,</b> ул. Судостроительная, д. 26, корп. 1, кв. 52, г. Москва, 115407, Российская Федерация (RU)
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>22.11.2011</b>	<b>(74)</b> Представник: <b>Федченко Людмила Юр'ївна, реєстр. №188</b>
<b>(33)</b> Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: <b>RU</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою: UA 6358 U, 16.05.2005 UA 6356 U, 16.05.2005 UA 65716 A, 15.04.2004 WO 03/063877 A1, 07.08.2003 US 3 252 853 A, 24.05.1966 EP 2 476 419 A1, 18.07.2012
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку: <b>10.01.2014, Бюл.№ 1</b>	
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>25.04.2014, Бюл.№ 8</b>	

**(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ ДЛЯ ПРИГОТУВАННЯ ІНФУЗІЙНИХ РОЗЧИНІВ АНТИМІКРОБНИХ ПРЕПАРАТІВ, СПОСІБ ЇЇ ОДЕРЖАННЯ (ВАРІАНТИ)**

**(57)** Реферат:

Винахід належить до фармацевтичних композицій для приготування інфузійних розчинів антимікробних препаратів, що містять вискодисперсний наноструктурований кремнію діоксид колоїдний.

UA 105260 C2



Винахід належить до фармацевтичних препаратів, що призначені для приготування розчинів ін'єкційних форм антимікробних лікарських засобів, до технологій їх приготування, може використовуватися в медицині і ветеринарії для лікування інфекційно-запальних захворювань різної етіології, а також у фармацевтичній промисловості для виробництва субстанцій і готових лікарських форм.

Традиційно, протягом багатьох десятиліть, для приготування розчинів більшості антимікробних (антибактеріальних і протигрибкових) препаратів з метою здійснення їх внутрішньовенних ін'єкцій та інфузій, у клінічній практиці найчастіше використовується вода для ін'єкцій, 0,9 % розчин натрію хлориду, 5 % розчин декстрази (глюкози), рідше - 0,45 % розчин натрію хлориду, 2 % та 10 % розчин декстрази, розчин Рінгера, розчин Рінгера з лактатом, розчини калію хлориду та натрію хлориду для внутрішньовенних інфузій і деякі інші, які самі по собі не мають протимікробної дії й не роблять потенціюючий вплив на терапевтичну ефективність антимікробних лікарських засобів [1].

У зв'язку з цим, а також враховуючи той факт, що до теперішнього часу численні клінічно значимі штами мікроорганізмів набули у тому чи іншому ступені виражену резистентність до багатьох антимікробних препаратів, розробка нових оригінальних підходів з метою суттєвого підвищення антимікробної активності й клінічної ефективності численних антибактеріальних і протигрибкових лікарських засобів при лікуванні інфекційно-запальних захворювань, є актуальним завданням сучасної експериментальної фармакології й практичної медицини.

Останніми роками виявлено, що використання різноманітних наночастинок як носіїв для доставки різних антибіотиків безпосередньо до клітин імунної системи, які забезпечують протиінфекційний захист організму (макрофаги), з метою підвищення внутрішньоклітинної концентрації цих препаратів і, відповідно, посилення їх антимікробних властивостей (що особливо важливе стосовно мікроорганізмів, персистируючих в цих клітинах: хламідії, мікоплазми, мікобактерії та ін.), а також для стимуляції антибактеріальної активності макрофагів та їх додаткового рекрутування в інфіковані тканини, є перспективним напрямом розвитку нових фармацевтичних технологій і нових ефективних методів антибіотикотерапії [2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9].

Задачею цього винаходу є розробка фармацевтичних композицій для приготування інфузійних розчинів з порошкоподібних ін'єкційних форм антимікробних препаратів на основі використання натрію хлориду, декстрази і кремнію діоксиду колоїдного (КДК), що мають потенціюючий вплив на терапевтичну ефективність антибактеріальних і протигрибкових препаратів порівняно з традиційними розчинниками (вода для ін'єкцій, 0,9 % розчин натрію хлориду, 5 % розчин декстрази, розчин Рінгера та інші), які розглядаються в цьому винаході як прототипи), а також спосіб їх одержання.

Технічним результатом, що досягається при реалізації цього винаходу, є посилення терапевтичної ефективності парентеральних форм антибактеріальних і протигрибкових препаратів на основі використання нано- і мікророзмірних частинок кремнію діоксиду колоїдного.

Нано і мікророзмірні частинки кремнію діоксиду колоїдного, які відрізняються фармакологічне вигідними властивостями біосумісності, біорозподілу, біодеградації і малотоксичності, здатні при парентеральному введенні служити носіями антибіотиків для внутрішньоклітинної доставки в макрофаги, які концентровано розташовані у вогнищах запалення, спостережуваних в легенях, печінці, нирках, селезінці, лімфовузлах, серці, шкірі, сечовому міхурі та інших органах ссавців (тобто значно збільшувати концентрацію антибіотиків внутрішньоклітинне і в інфікованих тканинах організму), а також суттєво підвищувати протимікробну активність цих клітин імунної системи (зокрема, шляхом стимуляції вироблення оксиду азоту, а також активуючи процес фагоцитозу), тим самим достовірно посилювати терапевтичний ефект антибактеріальних і протигрибкових лікарських засобів [10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17].

Поставлена задача вирішена групою винаходів шляхом створення фармацевтичної композиції для приготування інфузійних розчинів антибактеріальних і протигрибкових препаратів.

#### 1-ий варіант

Фармацевтична композиція для приготування інфузійних розчинів антимікробних препаратів, розчинних в стерильній воді для ін'єкцій, 0,45 % та 0,9 % розчині натрію хлориду, яка відрізняється тим, що вона виконана у формі порошку, містить натрію хлорид і кремнію діоксид колоїдний у ваговому співвідношенні, що дорівнює 4,5 або 9: (1-5), відповідно.

Розроблений спосіб одержання даної фармацевтичної композиції для приготування інфузійних розчинів антимікробних препаратів, що включає змішування натрію хлориду з іншими компонентами, який відрізняється тим, що натрію хлорид у формі порошку змішують з

порошкоподібним кремнію діоксидом колоїдним у ваговому співвідношенні натрію хлорид:кремнію діоксид колоїдний, що дорівнює 4,5 або 9:(1-5), відповідно, і одержану суміш піддають механічній обробці шляхом ударно-стираючих дій до збільшення масової долі дрібнодисперсних (менше 5 мікрон) частинок кремнію діоксиду колоїдного не менш ніж у 2 рази.

5 Для приготування інфузійних розчинів на основі використання пропонованої фармкомпозиції одноразова доза сухого порошку антимікробного препарату (розчинного у воді для ін'єкцій), що зазначена в Інструкції зі застосування цього препарату, розчиняється в 10 мл води для ін'єкцій, після чого увесь об'єм одержаного розчину переноситься у флакон із сухим порошком вищезгаданої фармкомпозиції, ретельно струшується протягом 2-3 хвилин, потім одержана  
10 суспензія, що складається з розчину антимікробного препарату і фармкомпозиції, додатково розводиться в 50-100-200 мл 0,45 % або 0,9 % розчину натрію хлориду (залежно від складу композиції) та вводиться внутрішньовенно інфузійно згідно з вимогами, що зазначені в Інструкції зі застосування антимікробного препарату.

#### 2-ий варіант

15 Фармацевтична композиція для приготування інфузійних розчинів антимікробних препаратів, розчинних в стерильній воді для ін'єкцій, 2 % та 5 % розчині декстрази, яка відрізняється тим, що вона виконана у формі порошку, містить декстразу і кремнію діоксид колоїдний у ваговому співвідношенні, що дорівнює 20 або 50:(1-5), відповідно.

20 Спосіб одержання фармацевтичної композиції для приготування інфузійних розчинів антимікробних препаратів, що включає змішування декстрази з іншими компонентами, який відрізняється тим, що декстразу у формі порошку змішують з порошкоподібним кремнію діоксидом колоїдним у ваговому співвідношенні декстроза:кремнію діоксид колоїдний, що дорівнює 20 або 50:(1-5), відповідно, і одержану суміш піддають механічній обробці шляхом ударно-стираючих дій до збільшення масової частки дрібнодисперсних (менше 5 мікрон)  
25 частинок кремнію діоксиду колоїдного не менш ніж у 2 рази.

Для приготування інфузійних розчинів на основі використання пропонованої фармкомпозиції одноразова доза сухого порошку антимікробного препарату (розчинного у воді для ін'єкцій), зазначена в Інструкції зі застосування цього препарату, розчиняється в 10 мл води для ін'єкцій, після чого увесь об'єм одержаного розчину переноситься у флакон із сухим порошком  
30 вищезгаданої фармкомпозиції, ретельно струшується протягом 2-3 хвилин, потім одержана суспензія, що складається з розчину антимікробного препарату і фармкомпозиції, додатково розводиться в 50-100-200 мл 2 % або 5 % розчину декстрази (залежно від складу композиції) і вводиться внутрішньовенно інфузійно згідно з вимогами, зазначеними в Інструкції зі застосування антимікробного препарату.

35 Терапевтична ефективність антимікробних препаратів при використанні пропонованої фармацевтичної композиції підвищується, якщо одержану суміш (натрію хлорид+КДК або декстроза+ КДК) піддають механічній обробці шляхом ударно-стираючих дій так, щоб частка часток КДК, які мають розмір  $\leq 5$  мкм, складала не менше 35 %.

Для приготування фармацевтичних композицій використовувалися застосовувані у фармації  
40 кристалічний порошок натрію хлориду і кристалічний порошок декстрази, надані російським фармвиробником ТОВ "АБОЛмед", разом з антимікробними препаратами (амоксацилін+клавуланат, азтреонам, цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим, цефоперазон+сульбактам, цефепім, меропенем, амікацину сульфат, азитроміцин, ванкомицин, капреоміцин, фосфоміцин і воріконазол). Як КДК використовувався застосовуваний у фармації АЕРОСИЛ 200  
45 (МНН - кремнію діоксид колоїдний), який виробляється фірмою "Evonik Degussa Corporation" (Німеччина), що складається з непористих наночастинок діоксиду кремнію округлої форми (середній діаметр 7-40 нм), об'єднаних в мікрочастинки неправильної форми, що мають розміри  $< 100$  мкм.

В основу вибору складу композицій покладено явище оборотної сорбції молекул  
50 антибактеріальних і протигрибкових препаратів нано-та мікророзмірними частинками КДК, а також зменшення розмірів мікрочастинок КДК при механічній активації його сумішей з кристалічним порошком натрію хлориду і кристалічним порошком декстрази інтенсивними ударно-стираючими механічними діями.

Введення в пропоновані композиції КДК у вказаних вагових співвідношеннях визначалося  
55 експериментально на лабораторних мишах за критерієм максимальної потенціуючої дії на терапевтичну ефективність антимікробних препаратів з мінімальною вірогідністю виникнення побічних ефектів.

Заявлюваний спосіб одержання вищезгаданих фармацевтичних композицій шляхом  
60 механічної активації порошкоподібної суміші натрію хлориду або глюкози та КДК інтенсивними ударно-стираючими діями дозволяє порівняно з відомими способами підвищити частку

дрібнодисперсних частинок КДК, що мають розміри ( $\leq 5$  мкм), на яких адсорбуються молекули антимікробних препаратів і які активно фагоцитуються макрофагами [18].

Для цього суміш вищезгаданих речовин (натрію хлорид+КДК або декстроза+КДК), піддають механічній активації шляхом ударно-стираючих дій до збільшення вагової частки дрібнодисперсної фракції КДК ( $\leq 5$  мкм), не менше ніж в 2 рази.

Одержані порошкоподібні фармкомпозиції використовуються для приготування інфузійних розчинів, що складаються з дрібнодисперсних частинок КДК з оборотно адсорбованими на їх поверхні молекулами численних антимікробних препаратів, розчинних в стерильній воді для ін'єкцій.

Для одержання композицій використаний механохімічний підхід, який полягає в обробці суміші твердих компонентів інтенсивними механічними діями - тиском і зрушувальними деформаціями, що реалізуються переважно у різного типу млинах, які здійснюють ударно-стираючі дії на речовини. Суміш твердих порошкоподібних субстанцій (натрію хлорид+КДК або декстроза+КДК) піддають механічній активації в кульових млинах. Використаний спосіб одержання сумішей дозволяє досягти повної гомогенності порошкоподібних компонентів порівняно з одержанням сумішей простим змішуванням компонентів або випарюванням їх розчинів і, як наслідок, обумовлює високу фармакологічну активність фармацевтичної композиції.

Як кількісний критерій мінімально необхідної дози механічної дії зручно використати метод гранулометрії суспензії одержуваної композиції. При цьому необхідно, щоб масова частка часток КДК розміром не більше 5 мкм, виміряна методом лазерного світлорозсіювання, збільшувалася не менше ніж в 2 рази. Механічну обробку порошкоподібних сумішей здійснюють в ротаційних, вібраційних або планетарних млинах. Як тіла, що мелють, можуть використовуватися кулі, стержні та ін.

Фармакологічні випробування одержаних композицій на лабораторних тваринах (мишах) показали, що заявлювана композиція, що приготована заявлюваним способом, має виражену потенціуючу дію на терапевтичну ефективність антимікробних (антибактеріальних та протигрибкових) препаратів при лікуванні бактерійного сепсису, викликаного *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* і *Pseudomonas aeruginosa*, а також: грибкового сепсису, викликаного *Candida albicans*, порівняно зі звичайними розчинниками антимікробних засобів.

Таким чином, використання заявлюваних фармацевтичних композицій і способів їх одержання забезпечує такі переваги:

1) клінічно значиме підвищення ефективності та якості антимікробної терапії важких форм інфекційно-запальних захворювань, зниження смертності;

2) екологічна безпека, безвідходність і маловитратність технології фармацевтичного виробництва.

Пропонований винахід ілюструється наступними прикладами.

Приклад 1. Одержання твердої композиції NaCl:КДК.

Суміш натрію хлориду та КДК у вагових співвідношеннях 4,5:1, 4,5:2, 4,5:5, 9:1, 9:2 і 9:5 обробляється впродовж 1, 2 або 4 годин в кульовому ротаційному млині.

Аналіз гранулометричного складу водних суспензій частинок початкового КДК, а також різних варіантів композицій з NaCl здійснювали на лазерному аналізаторі розмірів часток Microsizer-201a виробництва компанії ВА "Инсталт", Росія. У модуль пробопідготовки (об'єм рідини 150 см<sup>3</sup>) засипали 1-5 г досліджуваного порошку в кількості, що достатня для досягнення 70-75 % світлопроникнення через кювету. Виміри проводилися після перемішування протягом 1-2 хвилин при одночасній ультразвуковій обробці суспензії для руйнування агломератів. Обробка даних проводилася за вбудованою в аналізатор програмою розрахунку. Результати представлялися у вигляді гістограм масового розподілу за розмірами частинок.

Для визначення кількості антимікробних препаратів, сорбованих частинками КДК, 0,5 г субстанції антибіотика (за активною речовиною) розчинялися в 5 см<sup>3</sup> води для ін'єкцій. Потім у свіжоприготованому розчині антибіотика суспендувалася відома кількість сухих композицій NaCl: КДК, одержана суспензія центрифугувалася протягом 30 хв. зі швидкістю 12000 об/хв., надосаджувана рідина обережно зливалася, осад КДК повторно суспендувався в такій же кількості води для ін'єкцій. Концентрація антибіотика, що десорбувався у водну фазу, визначалася методом вискоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ). Потім процедура осадження і суспендування повторювалася. Кількість сорбованого антибіотика розраховувалася з сумарного визначення кількості антибіотика, що десорбувався з осаду КДК.

Одержані дані гранулометричного складу і ступеня сорбції наведені в таблиці 1. Як впливає з отриманих даних, вибрані умови одержання пропонованої композиції дозволяють не менше ніж в 2 рази збільшити частки дрібнодисперсної фракції КДК (розмір часток  $\leq 5$  мкм) та

добитися ступеня зв'язування молекул антимікробних препаратів частинками КДК, не менше ніж на 40 %.

Таблиця 1

Гранулометричні показники водних суспензій композиції та розчинів антимікробних препаратів, що приготовані на основі застосування композиції; ступенів сорбції цих препаратів частинками КДК\*

Склад композиції та склади розчинів антимікробних препаратів	Розмір і % масовий вміст частинок КДК	Ступінь сорбції антимікробного препарату частинками КДК (%)
	% ≤5 мкм	
Початковий КДК	15,2	-
NaCl: КДК (4,5:1; мехактивація 1 година)	38,5	-
NaCl: КДК (4,5:2; мехактивація 2 години)	41,3	-
NaCl:КДК (9:1; мехактивація 1 година)	37,7	-
NaCl:КДК (9:2; мехактивація 2 години)	43,9	-
NaCl:КДК (9:5; мехактивація 4 години)	35,8	-
Цефтріаксон/NaCl:КДК (4,5:1; мехактивація 1 година)	43,5	45,3
Цефтріаксон/NaCl:КДК (4,5:2; мехактивація 2 години)	45,4	47,8
Цефтріаксон/NaCl:КДК (4,5:5; мехактивація 4 години)	42,1	49,5
Цефотаксим/NaCl:КДК (9:1; мехактивація 1 година)	37,8	41,6
Цефотаксим/NaCl:КДК (9:2; мехактивація 2 години)	41,2	51,4
Цефтазидим/NaCl:КДК (9:5; мехактивація 2 години)	36,7	46,3
Цефепім/NaCl:КДК (9:2; мехактивація 2 години)	38,3	44,5
Амікацину сульфат/NaCl:КДК (9:2; мехактивація 2 години)	40,2	43,7
Азитроміцин/NaCl:КДК (9:2; мехактивація 2 години)	39,1	51,9
Ванкоміцин/NaCl:КДК (9:5; мехактивація 2 години)	42,9	50,6
Меропенем/NaCl:КДК (9: 2; мехактивація 2 години)	36,7	43,9
Воріконазол/NaCl:КДК (9:2; мехактивація 2 години)	37,5	41,7
Капреоміцин/NaCl:КДК (9:5; мехактивація 2 години)	40,1	49,9

\* - кремнію діоксид колоїдний

- 5 Приклад 2. Одержування твердої композиції
- Декстроза: КДК. Суміш декстрази і КДК у вагових співвідношеннях 20:1, 20:2, 20:5, 50:1, 50:2 і 50:5 обробляється протягом 1, 2 або 4 годин в кульовому ротаційному млині.
- 10 Виміри гранулометричного складу водних суспензій КДК і ступеня сорбції антибіотиків робилися за методиками, описаними у прикладі 1. Отримані дані наведені в таблиці 2. З них виходить, що заявлений спосіб приготування пропонованої композиції також дозволяє не менше ніж в 2 рази збільшити частку дрібнодисперсних фракцій КДК (розмір часток ≤5 мкм) і добитися ступеня зв'язування молекул антимікробних препаратів частинками КДК, не менше ніж на 40 %.

Таблиця 2

Гранулометричні показники водних суспензій композиції та розчинів антимікробних препаратів, що приготовані на основі застосування композиції; ступенів сорбції цих препаратів частинками КДК\*

Склад композиції та склади розчинів антимікробних препаратів	Розмір і % масовий вміст частинок КДК	Ступінь сорбції антимікробногопрепарата частинками КДК (%)
	% ≤5 мкм	
Початковий КДК	15,2	-
Декстроза:КДК (20:1; мехактивація 1 година)	39,1	-
Декстроза:КДК (20:2; мехактивація 2 години)	42,3	-
Декстроза: КДК (20:5; мехактивіція 4 години)	41,2	-
Декстроза:КДК (50:1; мехактивація 1 година)	42,7	-
Декстроза: КДК (50:2; мехактивація 2 години)	39,9	-
Декстроза:КДК (50:5; мехактивація 4 години)	40,7	-
Цефтриаксон/Декстрозу: КДК (20:1; мехактивація 1 година)	43,5	41,3
Цефтриаксон/Декстроза:КДК (20:2; мехактивація 2 години)	48,4	47,8
Цефтриаксон/Декстрозу: КДК (20:5; мехактивація 4 години)	42,1	51,5
Цефотаксим/Декстроза:КДК (50:1; мехактивація 1 година)	41,8	40,6
Цефотаксім/Декстроза:КДК (50:2; мехактивація 2 години)	44,2	51,4
Цефотаксим/Декстроза:КДК (50:5; мехактивація 4 години)	46,7	66,3
Цефтазидім/Декстроза:КДК (50:2; мехактивація 2 години)	37,9	47,8
Цефепим/Декстроза:КДК (50:2; мехактивація 2 години)	42,1	44,9
Азитроміцин/Декстроза:КДК (50:2; мехактивація 2 години)	41,8	55,7
Ванкоміцин/Декстроза:КДК (50:5; мехактивація 2 години)	36,9	50,9
Меропенем/Декстроза:КДК (50:2; мехактивація 2 години)	40,5	78,5
Воріконазол/Декстроза:КДК (50:2; мехактивація 2 години)	35,1	47,1
Амікацину сульфат/Декстроза:КДК (50:2; мехактивація 2 години)	43,6	52,3

\*- кремнію діоксид колоїдний

Приклад 3. Визначення терапевтичної ефективності антимікробних препаратів, розчини яких (для внутрішньовенного введення) приготовані на основі використання фармкомпозиції.

5 Досліджені антибіотики з групи бета-лактамів (амоксцилін+клавуланат, цефотаксим, цефтриаксон, цефоперазон+сульбактам, цефтазидим, цефепім, азтреонам, меропенем), з групи макролідів (азитроміцин), з групи аміноглікозидів (амікацина сульфат), з групи глікопептидів (ванкоміцин), з групи протигрибкових препаратів (воріконазол), а також фосфоміцин.

10 Для визначення терапевтичної ефективності антимікробних препаратів як основу, використовували експериментальні моделі сепсису і метод статистичної обробки отриманих результатів ( $\chi^2$ ) згідно з [19, 20].

Мікроорганізми: Staphylococcus aureus (ATCC№ 25923 F-49), Escherichia coli (ATCC №25922 F-50), Pseudomonas aeruginosa (ATCC №27853 F-51), Candida albicans (ATCC № 24433).

Тварини: експерименти проводили на гібридних мишах (СВА х С<sub>57</sub>Black/6)CBF<sub>1</sub> відповідно до "Правил робіт з використанням експериментальних тварин" (Додаток до наказу Міністерства охорони здоров'я СРСР від 12.08.1977 № 755).

Експериментальні моделі сепсису

- 5 Мишам внутрішньовенно в об'ємі 0,8 мл вводилася суспензія добової культури *P.aeruginosa* в дозі  $5 \times 10^8$  КОЕ/миша або суспензія добової культури *S.aureus* в дозі  $10^{10}$  КОЕ/миша або суспензія добової культури *E. coli* в дозі  $8 \times 10^8$  КОЕ/миша або суспензія добової культури *Candida albicans* в дозі  $10^{10}$  КОЕ/миша.

- 10 Контрольній групі мишей вводився 0,9 % розчин NaCl або 5 % розчин декстрази в об'ємі 0,8 мл.

Через добу після інфікування, мишам внутрішньовенно щодня одноразово протягом 3-х днів вводилися вищезгадані антимікробні препарати, розчинені в 0,9 % розчині NaCl або в 5 % розчині декстрази, а також їх розчини, приготовані на основі використання фармкомпозиції (як описано вище).

- 15 Усі бета-лактами вводилися в добовій дозі 2 мг/миша, азитроміцин в добовій дозі 0,2 мг/миша, амікацину сульфат в добовій дозі 2 мг/миша, ванкомицин в добовій дозі 1 мг/миша, фосфоміцин в добовій дозі 2 мг/миша, вориконазол в добовій дозі 0,1 мг/миша, що містяться в 0,5 мл розчину. Контрольній групі мишей за цією ж схемою вводився 0,9 % розчин NaCl або 5 % розчин декстрази, а також водні розчини фармкомпозиції в об'ємі 0,5 мл.

- 20 Ефективність антибактеріальної терапії оцінювали по кількості мишей, що вижили, на 7-му добу після інфікування [19, 20].

Одержанні дані, що представлені в таблиці 3 і 4, відображають результати трьох незалежних експериментів (для дослідження кожного препарату сумарно використано не менше 30 піддослідних тварин).

25

Таблиця 3

Терапевтична ефективність антимікробних препаратів при лікуванні сепсису (розчини препаратів приготовані на основі композиції NaCl: КДК)

Досліджувані антибіотики	Вживаність мишей на 7-у добу після інфікування*				$\chi^2$
	<i>S.aureus</i>	<i>E.coli</i>	<i>P.aeruginosa</i>	<i>Candida albicans</i>	
0,9 % p-pNaCl	0 % (0/31)	0 % (0/30)	0 % (0/32)	0 % (0/30)	-
P-p NaCl: КДК (9:2; мехактивація 2 години)	0 % (0/30)	0 % (0/34)	0 % (0/32)	0 % (0/31)	-
Амоксицилін+клавуланат / 0,9 % p-p NaCl	40,0 % (12/30)	41,9 % (13/31)	-	**	P<0,01
Амоксицилін+клавуланат / NaCl:КДК (9:2; мехактивація 2 години)	83,9 % (26/31)	83,3 % (25/30)	-	-	
Цефотаксим / 0,9 % p-p NaCl	43,7 % (14/32)	37,5 % (12/32)	-	-	P<0,01
Цефотаксим/NaCl:КДК (9:2; мехактивація 2 години)	81,2 % (26/32)	86,7 % (26/30)	-	-	
Цефоперазон+сульбактам / 0,9 % p-p NaCl	43,3 % (13/30)	59,3 % (19/32)	46,6 % (14/30)	-	P<0,01
Цефоперазон+сульбактам / NaCl:КДК (9:2; мехактивація 2 години)	80,6 % (25/31)	93,5 % (29/31)	93,3 % (28/30)	-	
Цефтазидим/0,9 % p-p NaCl	38,7 % (12/31)	48,4 % (15/31)	46,7 % (14/30)	-	P<0,01
Цефтазидим / NaCl: КДК (9:2; мехактивація 2 години)	78,1 % (25/32)	90,6 % (29/32)	87,0 % (27/31)	-	
Цефепім / 0,9 % p-p NaCl	46,7 % (14/30)	58,1 % (18/31)	51,6 % (16/31)	-	P<0,01
Цефепім / NaCl:КДК (9:2; мехактивація 2 години)	83,3 % (25/30)	93,3 % (28/30)	90,0 % (27/30)	-	
Азтреонам / 0,9 % p-p NaCl	-	70,0 % (21/30)	67,7 % (21/31)	-	P<0,01



Продовження таблиці 3

Досліджувані антибіотики	Вживаність мишей на 7-у добу після інфікування*				$\chi^2$
	S.aureus	E.coli	P.aeruginosa	Candida albicans	
0,9 % p-p NaCl	0 % (0/31)	0 % (0/30)	0 % (0/32)	0 % (0/30)	-
Азтреонам / NaCl:КДК (9:2; мехактивація 2 години)	-	93,9 % (31/33)	90,3 % (28/31)	-	
Меропенем / 0,9 % p-p NaCl	70,9 % (22/31)	73,8 % (31/42)	71,8 % (23/32)	-	P<0,01
Меропенем / NaCl:КДК (9:2; мехактивація 2 години)	90,9 % (30/33)	95,2 % (40/42)	94,1 % (32/34)	-	
Азитроміцин / 0,9 % p-p NaCl	43,3 % (13/30)	-	-	-	P<0,01
Азитроміцин / NaCl: КДК (9:2; мехактивація 2 години)	90,0 % (27/30)	-	-	-	
Ванкоміцин / 0,9 % p-p NaCl	71,4 % (30/42)	-	-	-	P<0,01
Ванкоміцин / NaCl: КДК (9:2; мехактивація 2 години)	97,5 % (39/40)	-	-	-	
Амікацину сульфат / 0,9 % p-p NaCl	-	48,3 % (15/31)	-	-	P<0,01
Амікацину сульфат / NaCl: КДК (9: 2; мехактивація 2 години)	-	86,6 % (26/30)	-	-	
Фосфоміцин/0,9 % p-p NaCl	36,7 % (11/30)	43,3 % (13/30)	30,0 % (9/30)	-	P<0,01
Фосфоміцин/NaCl: КДК (9:2; мехактивація 2 години)	83,3 % (25/30)	86,7 % (26/30)	61,3 % (19/31)	-	
Воріконазол / 0,9 % p-p NaCl	-	-	-	45,1 % (14/31)	P<0,01
Воріконазол / NaCl:КДК (9:2; мехактивація 2 години)	-	-	-	90,3 % (28/31)	

Таблиця 4

Терапевтична ефективність антимікробних препаратів при лікуванні сепсису (розчини препаратів приготовані на основі композиції Декстроза:КДК)

Досліджувані антибіотики	Вживаність мишей на 7-у добу після інфікування*				$\chi^2$
	S.aureus	E.coli	P.aeruginosa	Candida albicans	
5 % p-p декстрази	0 % (0/31)	0 % (0/30)	0 % (0/32)	0 % (0/30)	-
Р-р Декстроза: КДК (50: 2; мехактивація 2 години)	0 % (0/30)	0 % (0/31)	0 % (0/30)	0 % (0/30)	-
Цефтриаксон / 5 % p-p декстрази	40,6 % (13/32)	45,2 % (14/31)	-	-**	P<0,01
Цефтриаксон / Декстроза:КДК (50: 2; мехактивація 2 години)	83,9 % (26/31)	90,0 % (27/30)	-	-	
Цефотаксим / 5 % p-p декстрази	42,8 % (15/35)	43,7 % (14/32)	-	-	P<0,01
Цефотаксим / Декстроза: КДК (50: 2; мехактивація 2 години)	84,4 % (27/32)	81,2 % (26/32)	-	-	
Цефтазидим / 5 % p-p декстрази	40,0 % (12/30)	53,3 % (16/30)	46,8 % (15/32)	-	P<0,01
Цефтазидим / Декстроза: КДК (50: 2; мехактивація 2 години)	86,7 % (26/30)	93,3 % (28/30)	87,0 % (27/31)	-	

Продовження таблиці 4

Досліджувані антибіотики	Вживаність мишей на 7-у добу після інфікування*				$\chi^2$
	S.aureus	E.coli	P.aeruginosa	Candida albicans	
5 % p-p декстрази	0 % (0/31)	0 % (0/30)	0 % (0/32)	0 % (0/30)	-
Цефепім / 5 % p-p декстрази	56,7 % (17/30)	54,4 % (17/31)	50,0 % (15/30)	-	P<0,01
Цефепім / Декстроза: КДК (50: 2; мехактивація 2 години)	90,0 % (27/30)	93,7 % (30/32)	93,5 % (29/31)	-	
Азитроміцин / 5 % p-p декстрази	43,3 % (13/30)	-	-	-	P<0,01
Азитроміцин/Декстроза:КДК (50:2; мехактивація 2 години)	80,6 % (25/31)	-	-	-	
Ванкоміцин/5 % p-p декстрази	77,5 % (31/40)	-	-	-	P<0,01
Ванкоміцин/Декстроза:КДК (50: 2; мехактивація 2 години)	95,0 % (38/40)	-	-	-	
Меропенем / 5 % p-p декстрази	73,8 % (31/42)	78,0 % (32/41)	74,4 % (32/43)	-	P<0,01
Меропенем/Декстроза: КДК (50: 2; мехактивація 2 години)	95,1 % (39/41)	95,0 % (38/40)	95,2 % (40/42)	-	
Амікацину сульфат/5 % p-p декстрази	-	46,7 % (14/30)	-	-	P<0,01
Амікацину сульфат/Декстроза: КДК (50: 2; мехактивація 2 години)	-	83,3 % (25/30)	-	-	
Фосфоміцин /5 % p-p декстрази	43,7 % (14/32)	46,7 % (14/30)	35,2 % (15/34)	-	P<0,01
Фосфоміцин/Декстроза:КДК (50: 2; мехактивація 2 години)	87,5 % (28/32)	90,0 % (27/30)	85,3 % (29/34)	-	
Воріконазол/5 % p-p декстрази	-	-	-	46,7 % (14/30)	P<0,01
Воріконазол/ Декстроза:КДК (50: 2; мехактивація 2 години)	-	-	-	93,5 % (29/31)	

\*- у % та в абсолютних значеннях (число тих, що вижили/число інфікованих).

\*\*- досліді не проводилися

5 Як видно з таблиць 3 і 4, пропонувані фармацевтичні композиції для приготування ін'єкційних розчинів усіх досліджених антимікробних препаратів, що містять у своєму складі високодисперсний наноструктурований кремнію діоксид колоїдний, достовірно підвищують їх терапевтичну ефективність при лікуванні генералізованого сепсису у експериментальних тварин, викликаного *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* і *Candida albicans*.

10 Таким чином, виходячи з отриманих даних, можна зробити висновок про те, що пропонувані фармацевтичні композиції для приготування розчинів антибактеріальних та протигрибкових препаратів для внутрішньовенних інфузій (NaCl:КДК і Декстроза/КДК) чинять виражену, клінічно значиму, потенціюючу дію на їх терапевтичний потенціал при лікуванні важких форм інфекційно-запальних захворювань, порівняно з традиційними розчинниками (прототипами винаходу).

15 Джерела інформації:

1. Kucers' The use of antibiotics //By M.L. Grauson, S.M. Crowe, J.S. McCarthy et al. 6<sup>th</sup> ed, 2 vols, 3000 pp. London, UK, Hodder Education/ASM Press, 2010.

2. Abeylath S.C., Turos E. Drug delivery approaches to overcome bacterial resistance to /5-lactam antibiotics //Expert Opinion on Drug Delivery.-2008. - Vol.5. - P. 931-949.

20 3. Bastus N.G., Sanchez-Tillo E., Pujals S. et al. Peptides conjugated to gold nanopar-tides induce macrophage activation //Molecular Immunology.-2009. -Vol.46. - P. 743-748.

4. Pinto-Alphandary H., Andremont A., Couvreur P. Targeted delivery of antibiotics using liposomes and nanoparticles: research and applications //International Journal of Antimicrobial Agents.-2000. - Vol.13. - P.155-168.

5. Ulbrich W., Lamprech A. Targeted drug-delivery approaches by nanoparticulate carriers in the therapy of inflammatory diseases //Journal Royal Society Interface.-2010. - Vol.7, Suppl. 1. - P.S55-S66.

6. Rosemary M.J., MacLaren I., Pradeep T. Investigation of antibacterial properties of ciprofloxacin@SiO<sub>2</sub> //Langmuir.-2006. - Vol.22. - P. 10125-10129.

10. 7. Rai A., Prabhune A., Perry C.C. Antibiotic mediated synthesis of gold nanoparticles with potent antimicrobial activity and their application in antimicrobial coatings //Journal of Materials Chemistry.-2010. - Vol.20. - P. 6789-6798.

8. Zolnik B.S., Gonzalez-Fernandez A., Sadrieh N., Dobrovolskaia V. Minireview: Nanoparticles and the immune system //Endocrinology.-2010. -Vol.151. - P. 458-465.

15. 9. Pinto-Alphandary H., Balland O., Laurent M. et al. Intracellular visualization of ampicillin-loaded nanoparticles in peritoneal macrophages infected in vitro with Salmonella typhimurium //Pharmaceutical Research.-1994. - Vol.11. - P. 38-46.

10. Park J-H., Gu L., Maltzahn G. et al. Biodegradable luminescent porous silicon nanoparticles for in vivo applications //Nature Materials.-2009. - Vol.8. - P. 331-336.

20. 11. Hetrick E.M., Shin J.H., Stasko N.A. et al. Bactericidal efficacy of nitric oxide-releasing silica nanoparticles //ACS Nano.-2008. - Vol.2. - P. 235-246.

12. Pernis B. Silica and the immune system //Acta Biomed.-2005. - Vol.76, Suppl. 2. -P.38-44.

13. Tasciotti E., Liu X., Bhavane R. Et et al. Mesoporous silicon particles as a multistage delivery system for imaging and therapeutic applications //Nature Nanotechnology.-2008. -Vol.3. - P. 151-157.

25. 14. Seleem M.N., Munusamy P., Ranjan A et al. Silica-antibiotic hybrid nanoparticles for targeting intracellular pathogens //Antimicrobial Agents and Chemotherapy.-2009. - Vol.53. - P. 4270-4274.

15. Chuiko A., Pentyuk A., Shtat'ko E., Chuiko N. Medical aspects of application of highly disperse amorphous silica //Surface Chemistry in Biomedical and Environmental Science. Edited by J.P. Blitz and V. Gun'ko. II. Mathematics, Physics and Chemistry.-2006. - Vol.228. - P.191-204.

30. 16. Waters K.M., Masiello L.M., Zangar R.C. et al. Macrophage responses to silica nanoparticles are highly conserved across particle sizes //Toxicological Sciences.-2009. - Vol.107. - P. 553-569.

17. Lucarelli M., Gatti A.M., Savarino G. et al. Innate defence functions of macrophages can be biased by nano-sized ceramic and metallic particles //European Cytokine Network.-2004. - Vol.15. - P. 339-346.

35. 18. Hamilton R.F., Thakur S.A., Mayfair J.K., Holian A. MARCO mediates silica uptake and toxicity in alveolar macrophages from C57BL/6 mice //Journal Biological Chemistry.-2006. - Vol.281. - P. 34218-34226.

19. Eckhardt C, Fickweiler K., Schaumann R. et al. Therapeutic efficacy of moxifloxacin in a murine model of severe systemic mixed infection with E.coli and B.fragilis //Anaerobe.-2003. - Vol.9. - P. 157-160.

40. 20. Schaumann R., Blatz R., Beer J. et al. Effect of moxifloxacin versus imipenem / cilastatin treatment on the mortality of mice infected intravenously with different strains of Bacteroides fragilis and Escherichia coli //Journal of Antimicrobial Chemotherapy.-2004. - Vol.53. - P. 318-324.

#### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

45

1. Фармацевтична композиція для приготування інфузійних розчинів антимікробних препаратів, розчинних в стерильній воді для ін'єкцій, 0,45 % і 0,9 % розчині натрію хлориду, яка **відрізняється** тим, що вона виконана у формі порошку, містить натрію хлорид і кремнію діоксид колоїдний у ваговому співвідношенні, що дорівнює 4,5 або 9:(1-5), відповідно.

50. 2. Фармацевтична композиція для приготування інфузійних розчинів антимікробних препаратів, розчинних в стерильній воді для ін'єкцій, 2 % і 5 % розчині декстрази, яка **відрізняється** тим, що вона виконана у формі порошку, містить декстразу та кремнію діоксид колоїдний у ваговому співвідношенні, що дорівнює 20 або 50:(1-5), відповідно.

55. 3. Спосіб одержання фармацевтичної композиції для приготування інфузійних розчинів антимікробних препаратів, що включає змішування натрію хлориду з іншими компонентами, який **відрізняється** тим, що натрію хлорид у формі порошку змішують з порошкоподібним кремнію діоксидом колоїдним у ваговому співвідношенні натрію хлорид:кремнію діоксид колоїдний, що дорівнює 4,5 або 9:(1-5), відповідно, й одержану суміш піддають механічній обробці шляхом ударно-стираючих дій до збільшення масової частки дрібнодисперсних (менше 60. 5 мікрон) частинок кремнію діоксиду колоїдного не менше ніж в 2 рази.

4. Спосіб одержання фармацевтичної композиції для приготування інфузійних розчинів антимікробних препаратів, що включає змішування декстрази з іншими компонентами, який **відрізняється** тим, що декстразу у формі порошку змішують з порошкоподібним кремнію діоксидом колоїдним у ваговому співвідношенні декстроза:кремнію діоксид колоїдний, що дорівнює 20 або 50:(1-5), відповідно, і одержану суміш піддають механічній обробці шляхом ударно-стираючих дій до збільшення масової частки дрібнодисперсних (менше 5 мікрон) частинок кремнію діоксиду колоїдного не менше ніж в 2 рази.
- 5

---

Комп'ютерна верстка А. Крижанівський

---

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