



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **152046** (13) **U**

(51) МПК (2022.01)

A61K 31/00

A61P 31/04 (2006.01)

A61P 17/02 (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2022 00707**

(22) Дата подання заявки: **17.02.2022**

(24) Дата, з якої є чинними
права інтелектуальної
власності: **20.10.2022**

(46) Публікація відомостей
про державну
реєстрацію: **19.10.2022, Бюл.№ 42**

(72) Винахідник(и):

**Зеленіна Оксана Михайлівна (UA),
Влізло Василь Васильович (UA),
Остапів Дмитро Дмитрович (UA),
Самарик Володимир Ярославович (UA),
Козак Марія Романівна (UA),
Данчук Олексій Володимирович (UA),
Левченко Анна Григорівна (UA)**

(73) Володілець (володільці):

**ОДЕСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ АГРАРНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ,
вул. Канатна, 99, м. Одеса, Одеська обл.,
65039 (UA)**

(54) СПОСІБ ПОСИЛЕННЯ АНТИМІКРОБНОЇ ДІЇ ЕНРОФЛОКСАЦИНУ

(57) Реферат:

Спосіб посилення антимікробної дії енрофлорсацину включає пегілювання антибіотика енрофлорсацину за реакцією взаємодії хлорангідриду енрофлорсацину з поліетиленгліколем (ПЕГ-400) з утворенням комплексу антибіотика енрофлорсацину з нанополімером.

UA 152046 U

Корисна модель належить до галузі ветеринарної та гуманної медицини, фармації, зокрема до лікування інфекційних захворювань. Корисна модель може бути використана в клінічній практиці для комплексного лікування захворювань, збудниками яких є грампозитивні та грамнегативні бактерії.

Найближчим аналогом до заявленого способу є "Спосіб посилення антимікробної дії" який дозволяє розширити арсенал антимікробних засобів з підвищеною активністю за рахунок застосування синтетичного антиоксиданта 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину (3-ГП) сукцинату як синергіста антибіотиків різного механізму дії, синтетичних протимікробних засобів та наночастинок металів. Застосування цієї композиції підвищує ефективність пригнічення мікробного росту у водних середовищах, пропонується для контролю мікроорганізмів у розчинах, які додаються в нафтові та газові свердловини (Деклараційний патент України на корисну модель № 120453, МПК (2014.01), A01K 67/00). Недоліком наведеного аналогу є те, що він не передбачає медикобіологічного застосування. З іншого боку для підвищення антимікробної дії застосовують 3-ГП сукцинат.

Задачею корисної моделі є розробка нового способу посилення антимікробної дії енрофлораксацину.

Поставлена задача вирішується тим, що за реакцією взаємодії хлорангідриду енрофлораксацину з поліетиленгліколем утворюється комплекс антибіотика енрофлораксацину з нанополімером - ПЕГ-400. Утворення комплексу можливе завдяки наявності у структурі молекули енрофлораксацину реакційноздатних карбоксильних груп, що здатні взаємодіяти з кінцями поліоксіетиленового гідрофільного ланцюга ПЕГ-400. Отже технічний результат досягають шляхом проведення з'єднання антибіотика з нанополімером - ПЕГ-400.

Аналіз літературних джерел вказує на те, що пегілювання є одним з найуспішніших шляхів поліпшення доставки лікарських препаратів. Пегілювання - це процес з'єднання нативної молекули лікарського препарату з поліетиленгліколем (ПЕГ). ПЕГ є біодеградабельним та біосумісним, оскільки не утворює токсичних метаболітів, і є комерційно доступним. Після ковалентного приєднання ПЕГ можуть мати тривалий період напіввиведення, покращену розчинність та покращувати стабільність ліків. (Wang, J., Li, S., Han, Y., Guan, J., Chung, S., Wang, C., & Li, D. (2018). Poly (Ethylene Glycol)-polylactide micelles for cancer therapy. *Frontiers in pharmacology*, 9, 202).

Запропонована корисна модель дозволяє посилити антимікробну дію енрофлораксацину стосовно грампозитивних та грамнегативних бактерій та знизити дозу введення антибіотика для отримання терапевтичного ефекту, що зменшить токсичне навантаження антибіотика на організм.

Встановлені особливості посилення антимікробної дії енрофлораксацину розширюють наявні відомості та можуть бути використані в клінічній практиці для комплексного лікування захворювань, збудниками яких є чутливі до препарату грампозитивні та грамнегативні бактерії.

Практична цінність роботи полягає у впровадженні в практику як гуманної, так і ветеринарної медицини способу посилення антимікробної дії енрофлораксацину, що буде корисним для практикуючих лікарів.

Приклад. Для вивчення антимікробної дії пегельованого енрофлораксацину та субстанції енрофлораксацину досліджували мінімальну інгібуючу концентрацію (МИК) для еталонних музейних штамів *Staphylococcus aureus* ATCC 6538P і *Escherichia coli* ATCC 11105. МИК енрофлораксацину для *Staphylococcus aureus* і *Escherichia coli* визначали методом серійних розведень в рідкому поживному середовищі (м'ясо-пептонному бульйоні). Для розчинення субстанції енрофлораксацину використовували 0,1 М розчин NaOH, а для розведення до 20 мкг/мл - фосфатний буфер, pH 8,0. З приготовленого розчину (20 мкг/мл) субстанції антибіотика енрофлораксацину та пегельованого антибіотика енрофлораксацину були приготовлені наступні розведення: 10, 5, 2,5, 1,25, 0,62, 0,31, 0,16, 0,08, 0,04 і 0,02 мкг/мл. При розведенні враховували встановлені критерії чутливості *Staphylococcus* spp. і *Escherichia coli* до енрофлораксацину: для *Staphylococcus* spp.: МИК енрофлораксацину $\leq$ 0,5 мкг/мл - мікроорганізм чутливий; 1-2 мкг/мл - мікроорганізм помірно чутливий; $\geq$ 4 - мікроорганізм резистентний; для *Escherichia coli*: МИК енрофлораксацину $\leq$ 0,25 мкг/мл - мікроорганізм чутливий; 0,5-1 мкг/мл - мікроорганізм помірно чутливий; $\geq$ 2 - мікроорганізм резистентний (NCCLS document M31-A2).

Найвищу антибактеріальну активність мають сполуки енрофлораксацину, ковалентно з'єднаного з поліетиленгліколем, що може бути зумовлено здатністю ПЕГ позитивно впливати на проникність мембран, тим самим збільшуючи поглинання антибактеріального препарату клітинами (Chakrabarty et al., 2008; Dron et al., 2018). Нами встановлено, що для *Escherichia coli* ATCC 11105 мінімальна інгібуюча концентрація при застосуванні антибіотика енрофлораксацину в

субстанції становила 0,31 мкг/мл, а за дії пегельованого антибіотика енрофлоксацину - 0,15 мкг/мл (табл.).

Таблиця

МІК енрофлоксацину для *Staphylococcus aureus* ATCC 6538P і *Escherichia coli* ATCC 11105

Концентрація, мкг/мл	<i>Escherichia coli</i> ATCC 11105		<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538P	
	Субстанція енрофлоксацину	Енрофлоксацин у полімері	Субстанція енрофлоксацину	Енрофлоксацин у полімері
10	-	-	-	-
5	-	-	-	-
2,5	-	-	-	-
1,25	-	-	-	-
0,62	-	-	-	-
0,31	+	-	+	+
0,15	+	+	+	+
0,08	+	+	+	+
0,04	+	+	+	+
0,02	+	+	+	+

Примітка: «-» - ріст мікроорганізму відсутній (бульйон прозорий); «+» - ріст мікроорганізму присутній (бульйон каламутний).

5 Отже, пегелювання антибіотика енрофлоксацину веде до покращення його антимікробних властивостей відносно *Escherichia coli*. Водночас, для *Staphylococcus aureus* ATCC 6538P мінімальна інгібуюча концентрація антибіотика енрофлоксацину як у субстанції, так і у пегельованому енрофлоксацині становила 0,31 мкг/мл.

10 Спосіб посилення антимікробної дії енрофлоксацину, який включає пегелювання антибіотика енрофлоксацину за реакцією взаємодії хлорангідриду енрофлоксацину з поліетиленгліколем (ПЕГ-400) з утворенням комплексу антибіотика енрофлоксацину з нанополімером.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

15 Спосіб посилення антимікробної дії енрофлоксацину, який включає пегелювання антибіотика енрофлоксацину за реакцією взаємодії хлорангідриду енрофлоксацину з поліетиленгліколем (ПЕГ-400) з утворенням комплексу антибіотика енрофлоксацину з нанополімером.

20