



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
A61K 31/185 (2006.01)

(21)(22) Заявка: 2016139207, 05.10.2016

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
05.10.2016

Дата регистрации:
05.03.2018

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 05.10.2016

(45) Опубликовано: 05.03.2018 Бюл. № 7

Адрес для переписки:
450008, г. Уфа, Ленина, 3,
БАШГОСМЕДУНИВЕРСИТЕТ, Патентный
отдел

(72) Автор(ы):

Алехин Евгений Константинович (RU),
Туйгунов Марсель Маратович (RU),
Павлов Валентин Николаевич (RU),
Глыбочко Петр Витальевич (RU),
Свистунов Андрей Алексеевич (RU)

(73) Патентообладатель(и):

федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
образования "Башкирский государственный
медицинский университет" Министерства
здравоохранения Российской Федерации
(RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: RU 2553601 C2, 20.06.2015. RU
2363470 C1, 10.08.2009. RU 2329803 C1,
27.07.2008. US 6562785 B1, 13.05.2003.

"Краткий курс молекулярной
фармакологии". Под ред. П.В.Сергеева, М.,
1975, с.10. Холодов Л.Е. и др. "Клиническая
фармакокинетика", М., "Медицина", 1985, с.
83-98, 134-138, 160, 378-380.

(54) СПОСОБ ПРЕОДОЛЕНИЯ УСТОЙЧИВОСТИ БАКТЕРИЙ К АНТИБИОТИКАМ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к фармакологии и клинической микробиологии, и предназначено для преодоления лекарственной устойчивости бактерий к антибиотикам в эксперименте in vitro. Одновременно применяют

антибиотик и 1-5% водный раствор унитиола. Использование изобретения повышает эффективность преодоления лекарственной устойчивости бактерий к антибиотикам. 2 табл.

RU 2 646 460 C 1

RU 2 646 460 C 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC
A61K 31/185 (2006.01)

(21)(22) Application: **2016139207, 05.10.2016**

(24) Effective date for property rights:
05.10.2016

Registration date:
05.03.2018

Priority:

(22) Date of filing: **05.10.2016**

(45) Date of publication: **05.03.2018** Bull. № 7

Mail address:

**450008, g. Ufa, Lenina, 3,
BASHGOSMEDUNIVERSITET, Patentnyj otdel**

(72) Inventor(s):

**Alekhin Evgenij Konstantinovich (RU),
Tujgunov Marsel Maratovich (RU),
Pavlov Valentin Nikolaevich (RU),
Glybochko Petr Vitalevich (RU),
Svistunov Andrej Alekseevich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**federalnoe gosudarstvennoe byudzhethnoe
obrazovatelnoe uchrezhdenie vysshego
obrazovaniya "Bashkirskij gosudarstvennyj
meditsinskij universitet" Ministerstva
zdravookhraneniya Rossijskoj Federatsii (RU)**

(54) **METHOD FOR OVERCOMING OF BACTERIA RESISTANCE TO ANTIBIOTICS IN EXPERIMENT**

(57) Abstract:

FIELD: pharmacology.

SUBSTANCE: antibiotic and a 1-5% aqueous
solution of unithiol are used simultaneously.

EFFECT: effectiveness of overcoming of bacteria
drug resistance to antibiotics is improved.
2 tbl

RU 2 646 460 9 4 6 0 C 1

RU 2 646 460 C 1

Изобретение относится к медицине, а именно к фармакологии и клинической микробиологии, и может быть использовано в антибиотикотерапии заболеваний, обусловленных штаммами ряда видов бактерий, обладающих устойчивостью к антибиотикам.

5 Стремительный рост устойчивости к антибиотикам бактерий грозит переходом медицины в доантибиотическую эру с катастрофическими последствиями. В настоящее время от болезней, вызванных резистентными бактериями, ежегодно умирает около 700 тыс. человек [<http://pharmapractice.ru/126801>]. С помощью антибиотиков уже невозможно эффективно лечить современные инфекции [Блейзер М. Жизнь после
10 антибиотиков: чем нам грозит устойчивость бактерий к антибиотикам и нарушение микрофлоры [пер. с англ. А.В. Захаров] - Москва: Издательство «Э», 2016, - 240 с.]. Создание же новых антибиотиков из-за крайне высокой стоимости и длительности исследований фактически приостановлено: с 1980 годов не появилось ни одного антибиотика абсолютно нового класса. Поэтому актуален поиск альтернативных
15 способов преодоления антибиотикорезистентности бактерий.

Давно и широко используется комбинации двух антибиотиков с разными механизмами действия [Навашин С.М., Фомина И.П. Рациональная антибиотикотерапия (справочник) 4-е изд., перераб. и доп. - М.: Медицина, - 1982., - 496 с.]. Недостатки этого способа: при быстром нарастании устойчивости к индивидуальным антибиотикам трудно
20 надеяться на стабильность их синергизма; ограниченный спектр активности; возрастает вероятность побочных действий.

Известен способ усиления действия антибиотиков на резистентные штаммы, включающий частое введение препаратов в высоких дозах. Недостаток этого способа состоит в возможности передозировки без гарантированного преодоления устойчивости:
25 на успех можно рассчитывать только в отношении антибиотиков с концентрационно-зависимой активностью - аминогликозидов, фторхинолонов [Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. Смоленск: МакМах, - 2007, - 464 с.].

Применяется в практической медицине способ, включающий в пределах одной
30 лекарственной формы бета-лактамный антибиотик и вещество - ингибитор фермента, его разрушающего, например амоксиклав - амоксицилин/клавулоновая кислота [Машковский М.Д. Лекарственные средства. 16-е изд., перераб., испр. и доп. - М.: Новая весна. - 2010., - 1216 с.]. Недостаток способа: ограниченность спектра действия, который проявляется лишь в отношении бактерий - продуцентов бета-лактамаз и бета-лактамных
35 антибиотиков.

Наиболее близким аналогом изобретения является способ преодоления лекарственной устойчивости бактерий и грибов, заключающийся в том, что используют комбинированное воздействие противомикробных средств и анилиновых красителей, причем противомикробные средства вводят в средних терапевтических дозах, а
40 анилиновые красители - в субингибирующих концентрациях от 0,00063 до 0,0025% к объему раствора вводимого антимикробного средства [патент RU 23634]. К недостаткам данного способа следует отнести следующее: фуксин не используется в качестве лекарственного средства; бриллиантовый зеленый применяется только местно; метиленовый синий может вызывать образование метгемоглобина, что при характерной
45 для инфекции гипоксии нежелательно и требует контроля насыщения гемоглобина кислородом. Возможно также развитие гемолиза у лиц с генетически обусловленным дефицитом глюкозо-6-фосфата (10% население планеты). Любая форма почечной недостаточности резко тормозит его выведение из организма. Использование

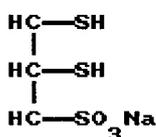
противомикробных средств в субтерапевтических концентрациях ведет к селекции резистентных штаммов; эффект направлен против только грамположительных бактерий.

Проблемой изобретения является повышение эффективности антибиотиков с различными механизмами действия за счет устранения или существенного ослабления устойчивости к ним резистентных бактерий.

Технический результат при использовании изобретения - повышение эффективности действия, расширение спектра действия за счет отмены антибиотикорезистентности у грамположительных и грамотрицательных бактерий, предотвращение побочного эффекта и недостатков, вызываемых применением анилиновых красителей.

Указанный технический результат достигается тем, что в способе преодоления лекарственной устойчивости бактерий к антибиотикам в эксперименте *in vitro*, включающем комбинированное применение антибиотика и второго лекарственного препарата, согласно изобретению в качестве второго препарата используют 1-5% водный раствор унитиола.

Формула унитиола (2,3-Димеркаптопропансульфонат натрия):



Унитиол давно используется как антидот при отравлении тиоловыми ядами (соединение тяжелых металлов и мышьяка). Вещества, содержащие SH-группы, конкурируют с SH-группами ферментов белков тканей и защищают их от блокирующего воздействия тиоловых ядов. С солями тяжелых металлов унитиол образует стойкие водорастворимые комплексные соединения, которые выводятся из организма с мочой.

Унитиол применяют также при передозировке сердечных гликозидов, гепатоцеребральной дистрофии (болезнь Вильсона-Коновалова), диабетической полинейропатии, при купировании алкогольной абстиненции, при неотложной терапии токсической гепатопатии, а также в комплексе любых мероприятий при токсических кохлеовестибулярных расстройствах [Машковский М.Д. Лекарственные средства. 16-е изд., перераб., испр. и доп. - М.: Новая весна. - 2010. - 1216 с. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Выпуск XV, - М.: «Эхо», 2014, - 1020 с.]. Кроме того, унитиол взаимодействует с компонентами биологических мембран и проявляет антиоксидантные свойства. Его SH-группы отвлекают на себя окисляющие радикалы, сохраняя этим активность SH-групп различных биологически активных веществ [Клиническая токсикология детей и подростков. / Под ред. И.В.Марковой, В.В. Афансьева, Э.К. Цебулькина, М.В. Неженцева. Санкт-Петербург: - Интермедика, - 1998, 304 с.]. Однако воздействие на биологические мембраны детально не исследовано.

Вводят внутривенно или внутримышечно из расчета 1 мл 5% раствора на 10 кг массы тела от 1 до 4 раз в день. При отравлении солями тяжелых металлов промывают желудок с введением 5-100 мл 5% раствора через зонд в начале и в конце промывания для связывания невсосавшегося яда. Неожиданно выяснилось, что пероральный путь введения вызывает более сильный эффект, чем парентеральный, при остром алкогольном отравлении, наркотической интоксикации [Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Выпуск XV, - М.: «Эхо», 2014, - 1020 с.]. Уровень дозы для взрослого примерно от 5 мг до 10 г в день, чаще от 100 мг до 1 г. Препарат хорошо переносится. В отдельных случаях возможны тошнота, тахикардия, головокружение, которые проходят самостоятельно. Собственной антибактериальной

активностью препарат не обладает. Применение препарата для преодоления устойчивости бактерий к антибиотикам является новым, оно не основано на его известных свойствах.

5 Об эффективности антибиотиков судили по наличию или отсутствию зон роста клинических изолятов бактерий на плотной питательной среде, а также по величине диаметра задержки этих зон. Основные микробиологические объекты исследования: один из самых проблемных видов бактерий синегнойная палочка (*Pseudomonas aeruginosa*) и условно-патогенные микроорганизмы, роль которых в патологии в последние годы непрерывно растет - эпидермальный стафилококк (*Staphylococcus epidermidis*) и энтерококк (*Enterococcus spp.*).

10 Выбраны антибиотики с разным механизмом действия: ингибиторы синтеза клеточной стенки (бета-лактамы), ингибиторы синтеза белка (бактериостатического действия - макролиды), бактерицидного действия (аминогликозиды), ингибиторы репликации бактериальной ДНК (фторхинолоны) с умеренной или низкой активностью в отношении 15 использованных бактерий (таблицы 1-2). В ходе экспериментов было установлено, что наиболее отчетливый эффект комбинации антибиотиков с водным раствором унитиола при концентрации последнего 1-5%.

Как видно из таблицы 1, унитиол существенно и статически значимо уменьшал количество резистентных штаммов. Только при воздействии цефалоспоринов различия 20 не достигли уровня статической значимости, хотя очень близки к нему.

Суммарно: из 204 штаммов *Pseudomonas aeruginosa* при использовании только антибиотиков, представленных в таблице 1, выявлено 59 резистентных штаммов при одновременном применении унитиола (с теми же антибиотиками и в отношении тех же штаммов) - 16, т.е. 27% от числа всех антибиотикорезистентных штаммов при 25 воздействии одних антибиотиков). Таким образом, подключение унитиола позволило преодолеть антибиотикорезистентность у 73% штаммов синегнойной палочки

Из таблицы 2 видно, что, как и в отношении синегнойной палочки, при воздействии антибиотика совместно с унитиолом резистентных штаммов эпидермального стафилококка становится меньше, чем при воздействии изолированного антибиотика. 30 Лишь в случаях кларитромицина и амикацина статически значимых различий нет, хотя они приближаются к этому уровню. Сумма всех резистентных штаммов при индивидуальном использовании антибиотиков составляет 64 из общего числа 132 штаммов. В тех же условиях с участием унитиола число резистентных штаммов 20, т.е. в 3 раза меньше, чем при воздействии одних антибиотиков. При использовании 35 антибиотиков с анилиновыми красителями суммарно остаются резистентными 28% штаммов *Staphylococcus epidermidis*, тогда как при их комбинировании с унитиолом - 13%.

Поскольку сам унитиол лишен антибактериальной активности, по-видимому, он нарушает функции защитных механизмов микроорганизмов, что определяет повышение 40 их чувствительности к антибиотикам. Такое действие унитиола, по нашему мнению, можно рассматривать как перmissive (разрешающее) действие.

Изобретение служит основой для создания лекарственных форм (растворы, мази), содержащих антибиотик и унитиол. Возможно и раздельное одновременное их применение.

45

Сравнительная эффективность действия антибиотиков на синегнойную палочку

| № | Препарат | Количество резистентных штаммов/общее количество штаммов (% содержание резистентных штаммов) | P (критерий Фишера) |
|----|------------------------|--|------------------------|
| 1 | Цефатаксим | 14/34 (41%) | 0,061 |
| 2 | Цефатаксим+Унитиол | 6/34 (18%) | |
| 3 | Цефепим | 14/34 (41%) | 0,14 |
| 4 | Цефепим+Унитиол | 7/34 (21%) | |
| 5 | Гентамицин | 8/34 (23%) | 0,027 |
| 6 | Гентамицин+Унитиол | 1/34 (3%) | |
| 7 | Амикацин | 10/34 (29%) | 0,0062 |
| 8 | Амикацин+Унитиол | 1/34 (3%) | |
| 9 | Ципрофлоксацин | 6/34 (18%) | 0,025 |
| 10 | Ципрофлоксацин+Унитиол | 0/34 (0%) | |
| 11 | Левифлоксацин | 7/34 (21%) | 0,05 |
| 12 | Левифлоксацин+Унитиол | 1/34(3%) | |

**Сравнительная эффективность действия антибиотиков на
эпидермальный стафилококк**

| № | Препарат | Количество резистентных штаммов/общее количество штаммов (% содержание резистентных штаммов) | P (критерий Фишера) |
|----|-----------------------|--|---------------------|
| 1 | Цефатаксим | 10/22 (45%) | 0,045 |
| 2 | Цефатаксим+Унитиол | 3/22 (14%) | |
| 3 | Азитромицин | 15/22 (68%) | 0,015 |
| 4 | Азитромицин+Унитиол | 6/22 (27%) | |
| 5 | Кларитромицин | 11/22 (50%) | 0,116 |
| 6 | Кларитромицин+Унитиол | 5/22 (23%) | |
| 7 | Нетилмицин | 9/22 (41%) | 0,001 |
| 8 | Нетилмицин+Унитиол | 0/22 (0%) | |
| 9 | Амикацин | 7/22 (32%) | 0,132 |
| 10 | Амикацин+Унитиол | 2/22 (9%) | |
| 11 | Левофлоксацин | 12/22 (54%) | 0,027 |
| 12 | Левофлоксацин+Унитиол | 4/22(18%) | |

(57) Формула изобретения

Способ преодоления лекарственной устойчивости бактерий к антибиотикам в эксперименте *in vitro*, включающий комбинированное введение антибиотика и второго лекарственного препарата, отличающийся тем, что в качестве второго препарата используют 1-5% водный раствор унитиола.