



УКРАЇНА

(19) UA (11) 41946 (13) U  
(51) МПК (2009)  
A61K 33/38  
A61P 11/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту**(54) ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНИЙ І АНТИМІКРОБНИЙ ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ**

1

(21) u200903794

(22) 17.04.2009

(24) 10.06.2009

(46) 10.06.2009, Бюл.№ 11, 2009 р.

(72) ПАТОН БОРИС ЄВГЕНОВИЧ, МОВЧАН БОРИС ОЛЕКСІЙОВИЧ, РОЗЕНФЕЛЬД ЛЕОНІД ГЕОРГІЙОВИЧ, МОСКАЛЕНКО ВІТАЛІЙ ФЕДОРОВИЧ, ЛИЗОГУБ ВІКТОР ГРИГОРОВИЧ, ПЕТРЕНКО ВАСИЛЬ ІВАНОВИЧ

2

(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ(57) Протитуберкульозний і антимікробний лікарський засіб, що містить срібло, який відрізняється тим, що використовується водний розчин біметалевих наночастинок срібла розміром 5-50 нм та окису заліза ( $Fe_3O_4+Ag$ ) з адсорбованими на них атомами хлору в концентрації 10 мг утвореної композиції на 1 літр дистильованої води.

Корисна модель, що заявляється, належить до медицини, а саме до фтизіатрії, пульмонології та дерматології і може бути використана для лікування легеневої форми туберкульозу, туберкульозного ураження шкіри. Використовується у вигляді водного розчину для перорального застосування, аерозолю, компресів, примочок, ванночок, зрошень.

В результаті ураження туберкульозною мікобактерією тканини легень або ділянок шкіри особливої уваги слід приділити створенню достатньої концентрації лікарського засобу в зонах ураження та зменшити їх концентрацію в життєво важливих органах не уражених туберкульозом. Варіанти такого лікування туберкульозу легень на сьогодні майже відсутні.

Крім того, викликає занепокоєння висока резистентність сучасної туберкульозної мікобактерії до сучасних протитуберкульозних лікарських засобів (1).

Протитуберкульозна терапія повинна бути строго специфічною, мати високу ефективність до резистентних штамів. Важливою характеристикою протитуберкульозного препарату має бути його здатність створювати ефективну концентрацію протимікробного засобу в зонах ураження. Зважаючи на той факт, що лікування туберкульозу є тривалий процес, важливою вимогою до протитуберкульозного засобу слід вважати його безпечність тобто низьку токсичність.

Лікарські засоби які використовують сьогодні для лікування туберкульозу легень та шкіри мало відповідають цим задачам.

Найбільш розповсюдженим та основним лікарським засобом для лікування відкритої форми легеневого туберкульозу є рифампіцин та його комбінації з іншими протитуберкульозними препаратами (2).

Рифампіцин напівсинтетичний антибіотик широкого спектру дії. Виявляє бактериостатичну, а в високих концентраціях - бактерицидну дію. Високоактивний по відношенню до *Mycobacterium tuberculosis*, є протитуберкульозним препаратом першого ряду. Активний по відношенню до грам позитивних мікроорганізмів (*Staphylococcus* spp.; *Streptococcus* spp., *Bacillus anthracis*), а також по відношенню до деяких грамнегативних мікроорганізмів. Резистентність до рифампіцину розвивається швидко. Медикаментозна стійкість не дозволяє тривалий час ефективно використовувати рифампіцин для лікування хворих на туберкульоз. Підвищення дози рифампіцину у таких хворих призводить до появи суттєвих уражень нирок, печінки та нервової системи.

Побічна дія рифампіцину може проявлятися в вигляді нудоти, блювання, діареї, підвищення рівня печінкових трансаміназ, білірубину в сироватці крові, головним болем, порушенням координації рухів, порушенням зору, порушенням менструального циклу, лейкопенією, еозинofilією, кропивницею, набряком Квінке, бронхоспазмом, герметичною інфекцією. Рідше розвиваються: гостра печінкова недостатність, гемолітична анемія, тромбоцитопенічна пурпура. В окремих випадках спостерігається некроз каналців нирок, інтерстиціальний нефрит, гостра печінкова недостатність.

UA (19) 41946 (11) (13) U

Протипоказаннями для застосування рифампіцину у хворих на туберкульоз є жовтяниця, недавно перенесений (менше 1 року) інфекційний гепатит; виражені порушення функції нирок; вагітність; лактація.

Найбільш близьким лікарським засобом до забору, що заявляється, і який обрано за прототип (3,4) є колоїдне срібло. У даному лікарському засобі антибактеріальний ефект досягається завдяки прямій дії колоїдного срібла на бактеріальні клітини, а також тому, що в залежності від дози срібло може стимулювати фагоцитоз та підвищувати кількість імуноглобулінів класу А, М, С та збільшувати кількість Т-лімфоцитів. В літературі описані антибактеріальні властивості колоїдного срібла. Колоїдне срібло - відомий антибіотик, дозволений до застосування в США Федеральною комісією по харчовим продуктам та медикаментам в 1920 році. Колоїдне срібло використовують при терапії гострих та хронічних бронхітів (використовують через інгаляції) для лікування бактеріально-вірусної інфекції носоглотки та інших органів.

Разом з тим, колоїдне срібло отримане електродіалітичним методом малоєфективне проти мікобактерії туберкульозу.

В зв'язку з цим, принципово важливим є пошук нових лікарських засобів для лікування туберкульозної інфекції, використання нових груп лікарських засобів, не тільки підсилюючих ефективність відомих протитуберкульозних препаратів, але й діючих на резистентну туберкульозну паличку в супутню патогенну флору. Ні в літературі, ні в звітах міжнародних організацій про результати лікування хворих з стійкою туберкульозною інфекцією відсутні данні про використання нових високоефективних та малотоксичних, лікарських протитуберкульозних засобів створених на основі нанотехнологій (5).

Із нанопрепаратів для місцевого та системного лікування, які мають протитуберкульозну та антимікробну дію, ми пропонуємо водний розчин біметалевих наночастинок срібла та окису заліза ( $Fe_3O_4+Ag$ ) з адсорбованими на них атомами хлору.

Задачею корисної моделі, що пропонується є створення протитуберкульозного і антимікробного лікарського засобу місцевої та системної дії, у якому протитуберкульозний ефект досягається завдяки дії наночастинок срібла та атомарного хлору на зовнішню мембрану *Mycobacterium tuberculosis*, в результаті чого туберкульозні мікобактерії гинуть, а окис заліза виконує роль провідника.

Технічний результат: при застосуванні препарату, що пропонується відбувається активний контакт *Mycobacterium tuberculosis* з наночастинами срібла в склад яких входить активний атомарний хлор. *Mycobacterium tuberculosis* в порівнянні з іншими бактеріями має значно більший ліпідний шар зовнішньої мембрани, що забезпечує їй високу кислото- та лужну стійкість.

Особливістю запропонованої нами комбінації наночастинок срібла з адсорбованим на ньому активним хлором є те, що ця комбінація активно направляється в зону ураження де поглинається

мікобактеріями туберкульозу. В місцях включення нанопрепарату протягом декількох годин зовнішня мембрана мікобактерій руйнується і *Mycobacterium tuberculosis* гине. В результаті кількість *Mycobacterium tuberculosis* в казеозному вогнищі активно зменшується, а процеси петрифікації посилюються, що призводить до видужання хворих на туберкульоз.

Поставлена задача вирішується тим, що у відомому лікарському засобі, що містить срібло згідно корисної моделі використовують водний розчин біметалевих наночастинок срібла розміром 5-50 нм та окису заліза ( $Fe_3O_4+Ag$ ) з адсорбованими на них атомами хлору в концентрації 10 мг утвореної композиції на 1 літр дистильованої води.

Відмінними особливостями водного розчину наночастинок срібла насиченого активним хлором, що заявляється, є його дія спрямована на знищення туберкульозних мікобактерій в зонах кавернозного ураження легенів та шкіри. В результаті чого відбувається гальмування реакцій локального запалення та зменшення казеозного розплавлення тканин, а також запобігання видаленню мікробного фактора, а головне – він забезпечує одночасне лікування основного захворювання через вплив на етіологічний фактор.

Протизапальний, протитуберкульозний та антимікробний лікарський засіб, що пропонується, готують наступним чином:

Беруть біметалеві наночастинок срібла та окису заліза і в вакуумі насичують активним атомарним хлором. Утворену сполуку адсорбують на хлористий натрій. Утворений комплекс в подальшому використовують для приготування розчину з активною протитуберкульозною концентрацією 10 мг біметалевих наночастинок срібла та окису заліза ( $Fe_3O_4+Ag$ ) з адсорбованими на них атомами хлору на 1 літр дистильованої води.

Так як нанопрепарат срібла з активним хлором має не тільки протитуберкульозну, а і бактерицидну та протизапальну дію, слизова поверхня легенів та уражена шкіра очищується від мікробного фактору, значно скоріше ніж при застосуванні колоїдного срібла. Особливу цінність має нанопрепарат в тих випадках коли хворі мають резистентну туберкульозну флору.

Приклади конкретного використання лікарського засобу, що пропонується:

Приклад 1:

Хворий С. 1967 року народження історія хвороби №351, госпіталізований у фтизіотерапевтичне відділення 04. 07. 2008 року з діагнозом ВДТБ (04.07.08) S1-S2 правої легені (інфільтративний) Дестр+, МБТ+М+К+Резист-, РезистП-, Гист 0, Кат 1 Ког Ш(08). Хворіє з травня 2008 року, коли з'явився субфібрилітет, пітливість, схуднення на 6 кг, кашель з виділенням слизового харкотиння. Лікування проводив дома самостійно, але покращення не наступило. Звернувся до дільничного лікаря після чого був направлений до тубдиспансеру.

У відділенні хворому на фоні базисної терапії був призначений водний розчин біметалевих наночастинок срібла та окису заліза ( $Fe_3O_4+Ag$ ) з адсорбованими на них атомами хлору у вигляді інгаляцій 1 раз на добу.

В результаті проведеної терапії симптоматичне покращення наступило через 2 тижні лікування, рубцювання порожнини розпаду через 2 місяці, абацилювання настало на 2 місяці, розсмоктування інфільтративних змін - через 4 місяці.

#### Приклад 2

Хворий К., 1961 року народження, історія хвороби №367, госпіталізований у клініку 18.07.08 року з діагнозом ВДТБ (04.07.08) S6 правої легені (інфільтративний) Дестр+, МБТ+М+К0+Резист0, РезистП0, Гист 0, Кат 1 Ког Ш(08). Хворіє з березня місяця 2008 року, коли відмічався субфебрилетет, пітливість, схуднення на 7 кг, кашель з виділенням слизового харкотиння, лікувався стаціонарно з приводу позагоспітальної пневмонії, лікування було неефективне, хворий був переведений до протитуберкульозного диспансеру У стаціонарі хворому на фоні базисної антимікобактеріальної терапії (згідно 1 категорії) терапії був призначений водний розчин біметалевих наночастинок срібла та окису заліза ( $Fe_3O_4+Ag$ ) з адсорбованими на них атомами хлору у вигляді інгаляцій 1 раз на добу.

В результаті проведеної терапії симптоматичне покращення наступило через 3 тижні лікування, рубцювання порожнини розпаду через 2 місяці, абацилювання настало через 2 місяці, розсмоктування інфільтративних змін - через 4 місяці.

Протягом 2008 року було проліковано 15 хворих запропонованим лікарським засобом. Отримані наступні результати: у хворих на деструктивну

форму туберкульозу з бактеріовиділенням і вираженим інтоксикаційним синдромом на фоні базисної терапії при проведенні лікування запропонованим лікарським засобом спостерігалось більш швидке зникнення симптомів інтоксикації, відсутність алергічних реакцій, швидке загоєння і рубцювання порожнини розпаду, значно зменшився період бактеріовиділення.

Таким чином, запропонований протитуберкульозний та антимікробний лікарський засіб дозволив прискорити видужання хворих на деструктивний туберкульоз легень і, що дуже важливо, скоротив строки абацилювання.

#### Література:

1. Фтизіатрія. Підручник / за редакцією В.І. Петренка - Вінниця. Нова Книга, 2006-504с.
2. Пилипчук Н.С., Процюк Р.Г. Аерозольна терапія при захворюваннях органів дихання. -К.Здоров'я, 1988.- 160с.
3. Кульский Л.А. Серебряная вода. -Киев, 1987.
4. Савадян Э.Ш., Мельникова В.М., Беликова Г.П. Современные тенденции использования серебросодержащих антисептиков // Антибиотики и химиотерапия. -1989. -N11. -С. 874-878.
5. Shahverdy AR, Fakhimi Ali, Minaian Sara Synthesis and effect of silver nanopracles on the antibacterial activity of different antibiotics against Staphylococcus and Escherichia coli // Nanomedicine-Nanotechnology biology and medicine 3(2): 168-171 Jun 2007.