



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **120453** (13) **U**
(51) МПК

A61K 31/4412 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

A61P 17/02 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

<p>(21) Номер заявки: а 2016 00031</p> <p>(22) Дата подання заявки: 04.01.2016</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.11.2017</p> <p>(41) Публікація відомостей про заяву: 24.06.2016, Бюл.№ 12</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.11.2017, Бюл.№ 21</p>	<p>(72) Винахідник(и): Лобань Галина Андріївна (UA), Боброва Нелля Олександрівна (UA), Ганчо Ольга Валеріївна (UA), Важнича Олена Митрофанівна (UA), Забозлаєв Александр Александровіч (RU)</p> <p>(73) Власник(и): ВИЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД УКРАЇНИ "УКРАЇНЬСЬКА МЕДИЧНА СТОМАТОЛОГІЧНА АКАДЕМІЯ", вул. Шевченка, 23, м. Полтава, 36011 (UA)</p>
---	--

(54) СПОСІБ ПОСИЛЕННЯ АНТИМІКРОБНОЇ ДІЇ

(57) Реферат:

Спосіб посилення антимікробної активності антибіотиків, синтетичних протимікробних засобів та наночастинок металів. Він включає посилення антимікробної дії шляхом сумісного застосування антимікробних засобів та антиоксиданту. Як антиоксидант застосовується підсилюючий засіб 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат, який має власну антимікробну дію стосовно грамположитивних та грамнегативних мікроорганізмів.

UA 120453 U

Корисна модель належить до галузі медицини та фармацевції, а саме до посилення антимікробної активності антибіотиків, синтетичних протимікробних засобів та наночастинок металів.

5 Питання ефективного пригнічення мікробного росту є актуальним для медицини, ветеринарії та окремих галузей промисловості. У медицині антимікробні агенти з підвищеною активністю постійно необхідні для протидії стійким патогенним мікроорганізмам, які виникають у результаті існуючих режимів антибіотикотерапії [Савченкова Л.І. Проблема антибиотикорезистентности в современной медицине / Л.І. Савченкова, В.О. Лукьянчук // Вісник фармакології та фармацевції. - 2005. - № 1. - С. 43-49.]. Посилення дієвості антимікробних засобів досягають шляхом створення нових представників відомих класів антибіотиків, розробки нових груп, орієнтованих на механізми, які раніше не слугували мішенями для антимікробної дії та створення комбінованих препаратів [Puccia M.J. Investigational Antimicrobial Agents of 2013 / M.J. Puccia, K. Bushb // Clin. Microbiol. Rev. - 2013. - Vol. 26, № 4. - P. 792-821.].

15 Відомий спосіб, який розкриває синергетичну протимікробну композицію на основі ортофенілфенол та 4,4-диметилпексозолідину, що вивільняє формальдегід [Пат. 2525727 C2 RU, МПК А01N 31/08. Синергетическая противомикробная композиция, содержащая ортофенилфенол и высвобождающие формальдегид биоциды / Инь Б. (US); заявитель и патентообладатель: Дау Глоубл Текнолоджиз ЛЛК (US). - №2012116401/13; US61/277541; заявл. 15.09.2010; опубл. 20.08.2014.]. Застосування цієї композиції підвищує ефективність пригнічення мікробного росту у водних середовищах, але містить токсичні компоненти, пропонується для контролю мікроорганізмів у розчинах, які додаються в нафтові та газові свердловини і не передбачає медико-біологічного застосування.

20 Для посилення антимікробної дії запропоновано до композицій антимікробних агентів вводити сполуки з групи халконів, але такі композиції рекомендовано використовувати лише в формі засобів для чищення зубів [Пат. 2521252 C2 RU, МПК А61К 31/00; А61К 31/122; А61К 31/341; А61К 31/40; А61Р 1/02. Халконы в качестве усилителей антимикробных средств / Субраманиам Р. (US), Дю-Тюмм Л. (US), Казн Г.Н. (IN), Кхан И.А. (IN), Сури К.А. (IN), Сатти Н.К. (IN), Али Ф. (IN), Калиа Н.П. (IN); заявитель и патентообладатель: Колгейт-Палмолив Компани (US), Индиан Инститют Оф Интегретив Медисин (IN). - № 2012130405/15; US2009068688; заявл. 18.12.2009; опубл. 27.06.2014.].

30 Існує спосіб, який розкриває спосіб лікування бактеріальної інфекції, що передбачає використання синергетичності ефекту фульвової кислоти та антибіотиків оксациліну й гентаміцину [Пат. 2505295 C2 RU, МПК А61К 31/353; А61К 31/366; А61К 31/431; А61К 31/7036; А61Р 31/04. Комбинация, включающая фульвовую кислоту и антибиотики / Фернандес А.-С. (ZA), Медлен К.Э. (ZA), Лейверс С. (ZA); заявитель и патентообладатель: Пфайнсмит Лтд (MU). - №2010154511/15; ZA200804901; заявл. 04.06.2009; опубл. 27.01.2014.]. Цей спосіб характеризується тим, що як підсилюючий агент використовують природну речовину з покладів корисних копалин органічного походження, однак склад цієї речовини варіабельний, що створює проблеми стандартизації та дозування при практичному застосуванні способу.

40 Проблему посилення антимікробної дії пропонують вирішувати шляхом комбінування антисептика і дезінфектанта полі(гексаметилен-бігуаніду) або його солі з ізотіаазолінонами [Pat. 2009046518 A JP, IPC A01N 25/04; A01N 25/10; A01N 43/80; A01N 47/44; A01P 1/00; C08K 5/00; C08K 5/29; C08K 5/46; C08K 5/47; C08L 101/00; C08L 79/00; C08L 79/04; C09D 5/02. Composition for inhibiting growth of microorganism / Cornish A.; McGeechan P.L.; Hodge D.J.; Sianawati E. (JP); applicant Arch. UK Biocides Ltd; Arch. Chem. Inc. - №JP20080293502; GB20000024529; applic. 17.11.2008; public. 05.03.2009.], однак ці сполуки, зокрема полі(гексаметиленбігуанід), крім високих біоцидних властивостей, відзначаються токсичним впливом на печінку, центральну нервову систему та інші органи, що обмежує потенціальне практичне застосування запропонованого способу.

50 У певних випадках антимікробна дія може бути посилена шляхом комбінування антибіотика з речовинами, які впливають на фактор резистентності мікроорганізмів. Відомий винахід, що стосується композиції засобів з синергетичним антимікробним ефектом, яка містить фурбеніцилін та інгібітор бета-лактамаз тазобактам або їх похідні [Pat. 200412849 A TW, IPC A61K 31/429; A61K 31/43; A61K 31/431; A61P 31/00; A61P 31/04. Antibacterial combined medicine / Liu Li (CN); applicant Yes Estate Dev. Co Ltd Shanghai (CN). №TW20030102328; CN2002115482; applic. 29.01.2003; public. 01.08.2004.]. Таке комбінування сприяє подоланню бета-лактамазної резистентності бактерій і підвищує ефективність лікування, але додавання інгібітору бета-лактамази не може посилити антимікробну дію або розширити спектр антибіотиків нелактамної структури та синтетичних хіміотерапевтиків.

Антимікробну дію антибіотиків-аміноглікозидів пропонують підсилювати за рахунок цинк-хелатуючого агента, що дає можливість ефективніше інгібувати бактеріальну колонізацію та утворення біоплівки при лікуванні бактеріальних інфекцій [Pat. 2014172435 A1 WO, IPC A01N 37/44. Antimicrobial compositions of aminoglycosidic antibiotics and zinc ion chelators / Herr A.B. (US); Davis S. (US); Young G. (US); applicant Univ. Cincinnati (US). -№WO2014US34320; US201361812701P; applic. 16.04.2014; public. 23.10.2014.], однак запропонований спосіб стосується лише однієї групи антибіотиків, а композицію, створену за цим способом, пропонують тільки для зовнішнього застосування.

Найбільш близьким до способу, що заявляється, є посилення антимікробної дії шляхом додавання до антибіотиків, зокрема азитроміцину, антиоксидантів: аскорбінової кислоти чи її солі, 4-метил-2,6-4 дитретбутилфенолу, третбутилгідрокінону, метабісульфіту натрію, альфа-токоферолу, тіогліцерину або їх комбінації [Пат. 2512683 C2 RU, МПК А61К 9/10, А61К 31/7048, А61Р 31/00. Антибактериальная инъекционная фармацевтическая композиция / Виолин Б.В. (RU), Семенов С.В. (RU), Пристенский Д.В. (RU), Аниськов А.А. (RU); заявитель и патентообладатель ООО "ВИК-здоровье животных" (RU). - № 2012123616/15; заявл. 08.06.2012; опубл. 10.04.2014.]. Такі композиції використовують для лікування інфекцій, однак йдеться про поліпшену форму лише одного антибіотика у вигляді ін'єкцій, а застосовані антиоксиданти самі по собі не мають антимікробних властивостей.

Недоліками відомих способів є неможливість їх застосування в медицині, токсичність агентів, підсилюючих антимікробну активність основного засобу, можливість збільшення побічних ефектів, а також вузьке спрямування синергізму на поліпшення спектра та сили антимікробної дії одного засобу чи обмеженого кола антибіотиків.

Задачею корисної моделі є розширення арсеналу антимікробних засобів з підвищеною активністю за рахунок застосування синтетичного антиоксиданту 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину (3-ГП) сукцинату як синергіста антибіотиків різного механізму дії, синтетичних протимікробних засобів та наночастинок металів.

Поставлена задача вирішується шляхом сумісного застосування антимікробних засобів та антиоксиданту, згідно з корисною моделлю, як антиоксидант застосовується підсилюючий засіб 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат, який має власну антимікробну дію стосовно грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів.

Спосіб виконується наступним чином: До антибіотиків і синтетичних протимікробних засобів в стандартних дозах та до водної дисперсії наночастинок срібла додають 2-етил-6-метил-3-ГП сукцинат до концентрації 0,5-20 %. Одержані композиції готують асептично на воді для ін'єкцій і використовують для антимікробної дії на мікроорганізми на твердому або в рідкому живильному середовищі.

Субстанція 2-етил-6-метил-3-ГП сукцинату - біла кристалічна речовина з емпіричною формулою $C_{12}H_{17}NO_5$ та молярною масою 255,26г/моль, гарно розчинна у воді та етиловому спирті, малорозчинна в ефірі, з максимумом поглинання в ультрафіолетовій ділянці спектра 297 ± 2 нм [Этилметилгидроксипиридина сукцинат. Субстанция-порошок. Производитель: ООО "Бион". Рег. номер: ЛСР-001704/07-260707]. 2-етил-6-метил-3-ГП сукцинат застосовується в клініці як препарат "Мексидол" та його генерики і виявляє антиоксидантну, антигіпоксичну, анксиолітичну, ноотропну дію, поліпшує мозковий кровообіг, функцію міокарда та печінки і має значну терапевтичну широту [Воронина Т.А. МЕКСИДОЛ® основные эффекты, механизм действия, применение [Электронный ресурс] / Т.А. Воронина. - Режим доступа: <http://medi.ru/doc/a070196.htm>].

За основні антимікробні агенти вибирають антибіотики: ампіцилін, оксацилін, цефтазидин, цефазолін, ванкоміцин, тетрациклін, доксациклін, фузидин, фторхінолони: норфлоксацин, ципрофлоксацин та антисептик хлоргексидину біглюконат. За наночастинки срібла використовують рідкі дисперсні системи на основі конденсату наночастинок срібла, осаджених на полівінілпіролідон (ПВП), розмірами 10 нм та концентрацією елементного срібла 0,05-0,1 % [Pat. 75670 UA; МПК В01J 13/00, С23С 14/24, В82В 3/00. Спосіб одержання колоїдного розчину срібла / Б.О. Мовчан (UA); З.Р. Ульберг (UA); В.П. Черних (UA); В.А. Прокопенко (UA); С.М. Коваленко (UA); Г.Г. Дідікін (UA); заявники та патентовласники Мовчан Б.О. (UA); Ульберг З.Р. (UA); Черних В.П. (UA); Прокопенко В.А. (UA); Коваленко С.М. (UA); Дідікін Г.Г. (UA). - № u201206263; заявл. 24.05.2012; опубл. 10.12.2012, бюл. № 23/2012.].

За критерій антимікробної дії приймають чутливість музейних штамів мікроорганізмів *S. aureus* ATCC 25923 та *E. coli* ATCC 25922, а також клінічних ізолятів умовно-патогенних бактерій з ротової рідини практично здорових осіб, яку визначають за методом дисків та за методом серійних розведень.

Корисна модель пояснюється наступними прикладами.

Приклад 1. Визначення протимікробної активності 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату диск-дифузійним методом

На паперові диски наносили 20 % розчин субстанції 2-етил-6-метил-3-ГП сукцинату ("Біон", РФ) до кількості 1000 мкг/диск. Диски висушували при кімнатній температурі і використовували для визначення антимікробної дії препарату стосовно музейних штамів мікроорганізмів *E. coli* ATCC 25922 та *S. aureus* ATCC 25923, одержаних з ДУ "Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України" (м. Київ). Для порівняння слугували диски, які містили антисептик хлоргексидину біглюконат ("Хімфармзавод "Червона зірка", Україна), попередньо нанесений на чистий диск у кількості 25 мкг. Контролем були диски без препаратів. Визначення проводили методом дисків за стандартною методикою [Наказ МОЗ України за № 167 від 05.04.2007 р. "Про затвердження методичних вказівок "Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів". - [Електронний ресурс]. - Режим доступу до документу: <http://www.moz.gov.ua>].

Встановлено, що навколо дисків з досліджуваним похідним 3-ГП на твердому живильному середовищі формувалися зони відсутності росту мікроорганізмів діаметром 23,4-26,4 мм. У разі використання тест-культури *E. coli* ATCC 25922 діаметр такої зони в середньому становив $26,4 \pm 2,8$ мм, для *S. aureus* ATCC 25923- $23,4 \pm 1,1$ мм, що було вірогідно проти контролю. Для порівняння: навкруги дисків з хлоргексидином зони відсутності росту мікроорганізмів становили 20,6-23,3 мм і були відповідно $20,6 \pm 3,3$ мм у культурі кишкової палички та $23,3 \pm 1,1$ мм у культурі стафілококу.

Отже, 2-етил-6-метил-3-сукцинат (1000 мкг/диск) виявляє антимікробну дію стосовно музейних штамів мікроорганізмів *E. coli* ATCC 25922 та *S. aureus* ATCC 25923, яка за умов даного експерименту подібна до дії відомого антисептика хлоргексидину біглюконату (25 мкг/диск).

Приклад 2. Визначення мінімальної інгібуючої та мінімальної бактерицидної концентрації 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату

Визначення мінімальної інгібуючої концентрації (МІК) 2-етил-6-метил-3-ГП сукцинату проводили в рідкому середовищі за стандартним методом серійних розведень [Практична мікробіологія: Посібник / С.І. Климнюк, І.О. Ситник, М.С. Творко, В.П. Широбоков. - Тернопіль: Укрмедкнига, 2004. - 440 с.], Основний розчин субстанції 2-етил-6-метил-3-ГП сукцинату ("Біон", РФ) на воді для ін'єкцій мав концентрацію 20000 мкг/мл. Тест-культурами були *E. coli* ATCC 25922 або *S. aureus* ATCC 25923 (10^6 бактерій/мл). Остання пробірка з прозорим середовищем вказувала на затримку росту мікроорганізмів під впливом МІК досліджуваної речовини.

Для знаходження мінімальної бактерицидної концентрації (МБК) описане вище визначення МІК доповнювали другим етапом, на якому з пробірок, де немає ознак росту, робили висів на сектори агару в чашках Петрі і відмічали найменшу концентрацію, посів з якої не дав росту [Практична мікробіологія: [посібник] / С.І. Климнюк, І.О. Ситник, М.С. Творко, В.П. Широбоков. - Тернопіль: Укрмедкнига, 2004. - 440 с.].

Результати дослідження показали відсутність видимого росту обох тест-культур мікроорганізмів у розведеннях 1:1-1:8, тобто мінімальна концентрація досліджуваного похідного 3-ГП, де немає видимого росту *E. coli* ATCC 25922 або *S. aureus* ATCC 25923 становила 1250 мкг/мл.

При застосуванні 2-етил-6-метил-3-ГП сукцинату повна стерильність середовища для *E. coli* досягалась у розведеннях 1:1-1:2, що відповідало концентраціям похідного 3-ГП 10000 мкг/мл та 5000 мкг/мл. Додавання 2-етил-6-метил-3-ГП сукцинату до живильного середовища з тест-культурою *S. aureus* характеризувалося стерильністю в розведеннях 1:1-1:4, що відповідало концентраціям 10000 мкг/мл та 2500 мкг/мл.

Отже, МІК 2-етил-6-метил-3-ГП сукцинату в культурах *E. coli* ATCC 25922 або *S. aureus* ATCC 25923 становить 1250 мкг/мл. МБК досліджуваної субстанції дорівнює 5000 мкг/мл у культурі *E. coli* ATCC 25922 та 2500 мкг/мл у культурі *S. aureus* ATCC 25923.

Приклад 3. Визначення синергетичної дії антибіотиків і синтетичних антимікробних засобів та 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату на музейні штами мікроорганізмів диск-дифузійним методом.

Використовували стандартні паперові диски з антибіотиками і фторхінолонами ("Система Оптимум", Україна), які добирали з урахуванням їх спектра дії. Диск з антисептиком хлоргексидину біглюконатом готували шляхом нанесення комерційного 0,05 % водного розчину препарату ("Хімфармзавод "Червона зірка", Україна) на чистий диск у кількості 25 мкг. На диски з антибіотиками, фторхінолонами та антисептиком додатково наносили 20 % розчин субстанції 2-етил-6-метил-3-ГП сукцинату ("Біон", РФ) у кількості 1000 мкг/диск. Контролем слугували диски без препаратів. Диски висушували при кімнатній температурі і використовували для

визначення чутливості музейних штамів мікроорганізмів *E. coli* ATCC 25922 та *S. aureus* ATCC 25923, одержаних з ДУ "Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України" (м. Київ). Визначення чутливості мікроорганізмів проводили методом дисків за стандартною методикою [Наказ МОЗ України №167 від 05.04.2007 р. "Про затвердження методичних вказівок "Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів". - [Електронний ресурс]. - Режим доступу до документу: <http://www.moz.gov.ua>].

Зони пригнічення росту *E. coli* ATCC 25922 антибіотиками та синтетичними протимікробними засобами були в межах від 19,0 мм до 30,6 мм за відсутності пригнічення росту в контролі. Комбінування цих засобів і 2-етил-6-метил-3-ГП сукцинату в більшості випадків характеризувалась збільшенням зон інгібування росту тест-культури мікроорганізмів. Зокрема, комбінування похідного 3-ГП з цефазоліном збільшувало зону інгібування на 20 % у порівнянні з ефектом самого антибіотика. Додавання похідного 3-ГП до цефтазидину сприяло збільшенню зони інгібування росту *E. coli* на 40 %, тетрацикліну - на 42 %, доксацикліну - на 56 %, ципрофлоксацину - на 12 %, норфлоксацину - на 20 % порівняно з такими для зазначених засобів без 2-етил-6-метил-3-ГП сукцинату.

Зони пригнічення росту *S. aureus* ATCC 25923 антибіотиками та синтетичними протимікробними засобами були від 13,2 мм до 23,7 мм за відсутності пригнічення росту мікроорганізмів у контролі. Комбінована дія цих засобів і 2-етил-6-метил-3-ГП сукцинату стосовно *S. aureus* ATCC 25923 супроводжувалась збільшенням зон інгібування росту тест-культури. Комбінування даного похідного 3-ГП з ампіциліном збільшувало зону інгібування на 64 % у порівнянні з ефектом самого антибіотика. Додавання 2-етил-6-метил-3-ГП сукцинату до ванкомицину сприяло збільшенню зони інгібування росту *S. aureus* на 60 %, оксациліну - на 46 %, тетрацикліну - на 41 %, фузидину - на 40 %, норфлоксацину - на 38 %, хлоргексидину - на 23 % порівняно з такими для цих засобів без 2-етил-6-метил-3-ГП сукцинату.

Отже, комбінування 2-етил-6-метил-3-ГП сукцинату з антибіотиками різних груп, включаючи інгібітори синтезу клітинної стінки (пеніциліни, цефалоспорини, монобактами) та інгібітори синтезу білка (тетрацикліни, стероїди), фторхінолонами та антисептиком-детергентом посилює антимікробну дію цих препаратів.

Приклад 4. Визначення синергетичної дії 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату та наночастинок срібла на ріст мікроорганізмів у рідкому середовищі.

У ході роботи були використані наночастинок срібла, осажені на ПВП низькомолекулярний методом електронно-променевої технології у вакуумі з розмірами 10 нм та концентрацією елементного срібла 0,05 % [Пат. 75670 UA; МПК В01J 13/00, С23С 14/24, В82В 3/00. Спосіб одержання колоїдного розчину срібла / Б.О. Мовчан (UA); З.Р. Ульберг (UA); В.П. Черних (UA); В.А. Прокопенко (UA); С.М. Коваленко (UA); Г.Г. Дідікін (UA); заявники та патентовласники Мовчан Б.О. (UA); Ульберг З.Р. (UA); Черних В.П. (UA); Прокопенко В.А. (UA); Коваленко С.М. (UA); Дідікін Г.Г. (UA). - №u201206263; заявл. 24.05.2012; опубл. 10.12.2012, бюл. № 23/2012.]. Конденсат мав вигляд пухкого жовтуватого порошку. На його основі готували розчин у воді для ін'єкцій з концентрацією 10000 мкг конденсату / 1 мл, який вносили в тест-систему ізольовано або, попередньо додавши субстанцію 2-етил-6-метил-3-ГП сукцинату ("Бион", РФ) до концентрації 20000 мкг/мл. Контролем були поживні середовища, в які вносили 1 мл води для ін'єкцій. Чутливість мікроорганізмів до наночастинок срібла та їх комбінованої дії з 2-етил-6-метил-3-ГП сукцинатом вивчали кількісним методом серійних розведень за стандартною методикою, [Наказ МОЗ України за № 167 від 05.04.2007 р. "Про затвердження методичних вказівок "Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів". - [Електронний ресурс]. - Режим доступу до документу: <http://www.moz.gov.ua>]. За тест-культури використовували клінічні ізоляти *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. faecalis*, *Neisseria sp.* та *Bacillus sp.*, виділені з ротової рідини осіб-добровольців віком 20-25 років та ідентифіковані бактеріоскопічним і бактеріологічним методами.

Показано, що наночастинок срібла, введені в експеримент, виявили антимікробну дію стосовно ізолятів *E. faecalis*, *Neisseria sp.* та *Bacillus sp.*, яка становила відповідно 3, 2 та 1 ступінь. Вони були не активні стосовно клінічних ізолятів *S. aureus*, *S. epidermidis*. Додавання до розчинів наночастинок срібла 2-етил-6-метил-3-ГП сукцинату збільшувало антимікробний ефект наночастинок у культурі *E. faecalis* на 1 ступінь, *Neisseria sp.* - на 2 ступені, *Bacillus sp.* - на 1 ступінь. Воно надавало їм активності стосовно *S. aureus* і *S. epidermidis* (2 та 1 ступінь, відповідно).

Отже, 2-етил-6-метил-3-ГП сукцинат з вихідною концентрацією 20000 мкг/мл здатний збільшувати антимікробну дію наночастинок срібла в культурах клінічних ізолятів умовно-патогенних бактерій, виділених з ротової рідини.

Таким чином, результати дослідів є підставою для висновку, що 2-етил-6-метил-3-ГП сукцинат має антимікробну дію стосовно грамполозитивних і грамнегативних мікроорганізмів з МІК 1250 мкг/мл та МБК 5000 мкг/мл і виявляє синергетичну дію стосовно антибіотиків, синтетичних протимікробних засобів та наночастинок срібла, посилюючи їх антимікробний ефект.

5

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб посилення антимікробної дії шляхом сумісного застосування антимікробних засобів та антиоксиданту, який **відрізняється** тим, що як антиоксидант застосовують підсилюючий засіб 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат, який має власну антимікробну дію стосовно грамполозитивних та грамнегативних мікроорганізмів.

10

Комп'ютерна верстка О. Гергіль

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601