

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **047849**

(13) **B1**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

**(45)** Дата публикации и выдачи патента  
**2024.09.19**

**(51)** Int. Cl. *A61K 31/43* (2006.01)  
*A61P 31/04* (2006.01)

**(21)** Номер заявки  
**202292102**

**(22)** Дата подачи заявки  
**2017.06.02**

---

**(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ КОМПЛЕКСЫ  
АМОКСИЦИЛЛИНА, И ЕЕ ПРИМЕНЕНИЕ**

---

**(31)** 16 55017; 16 55018; 39084; 39085

**(32)** 2016.06.02

**(33)** FR; FR; MA; MA

**(43)** 2022.10.31

**(62)** 201892808; 2017.06.02

**(71)(73)** Заявитель и патентовладелец:  
**АДВАНСТ САЙЕНТИФИК  
ДИВЕЛОПМЕНТС (МА)**

**(72)** Изобретатель:  
**Реммаль Аднан, Ахмуч Ахмед Амин  
(МА)**

**(74)** Представитель:  
**Фелицына С.Б. (RU)**

**(56)** FERNANDEZ J. et al. Ion-pair reversed-phase and low-molecular-weight aqueous gel permeation high-performance liquid chromatography methods for the determination of amoxicillin oligomers. CHROMATOGRAPHIA, 1995, vol. 41, p. 651-656 реферат, раздел "Discussion" второй абзац, фиг. 2

POURCQ P. De et. al. Quantitative determination of amoxicillin and its decomposition products by high-performance liquid chromatography. JOURNAL OF CHROMATOGRAPHY A, 1985, vol. 321, p. 441-449 реферат, раздел "Introduction" первый абзац, фиг. 1

US-A-4331597

GRADINARU Adina Catinca et al. Interactions between cardamom essential oil and conventional antibiotics against staphylococcus aureus clinical isolates. FARMACIA, 2014, Vol. 62, No. 6, p. 1214-1222

HANAN. H. Abd El-Kalek et al. Synergistic effect of certain medicinal plants and amoxicillin against some clinical isolates of methicillin - resistant Staphylococcus Aureus (MRSA). INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICAL APPLICATIONS, 2012, vol. 3, issue 3, p. 387-398

---

**(57)** Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей устойчивый молекулярный комплекс, включающий три или четыре молекулы амоксициллина, расположенные линейно или в цикле и взаимодействующие друг с другом через нековалентные связи. Подобный молекулярный комплекс можно получить, помещая амоксициллин в раствор в присутствии цинеола в водном растворителе. Настоящее изобретение также относится к применению композиции по изобретению для борьбы с бактериальными инфекциями. В частности, композиция по изобретению позволяет бороться с инфекциями, вызванными бактериями, которые резистентны к амоксициллину.

---

**B1**

**047849**

**047849**

**B1**

### **Область техники, к которой относится изобретение**

Настоящее изобретение относится к области медицины, в частности области бактериальных инфекций. Изобретение относится к новым способам лечения и новым фармацевтическим препаратам, которые особенно пригодны для применения в медицине или ветеринарии при борьбе с бактериальными инфекциями, в особенности с антибиотикорезистентными инфекциями.

#### **Предшествующий уровень техники**

Антибиотики представляют собой природные или синтетические вещества, которые имеют бактерицидную или бактериостатическую активность. Их всеобщее распространение после Второй мировой войны стало одним из наиболее важных терапевтических прогрессов XX века. Лечение антибиотиками имеет вероятность продления жизни более, чем на десять лет, т.е. больше чем при другом лекарственном лечении. Однако распространенное применение или даже злоупотребление некоторыми антибиотиками, в том числе при превентивном или радикальном лечении или в качестве пищевой добавки в корм для животных, в рыбоводстве, в ветеринарии и в медицине, или в виде пестицидов для лечения растений, привело к давлению отбора, которое привело к развитию популяций антибиотикорезистентных микроорганизмов и к общему снижению терапевтической эффективности. В стационарных лечебных учреждениях это ведет к возросшей опасности нозокомиальных инфекций, в особенности, по причине недостатка подходящего лечения против некоторых мультирезистентных возбудителей.

В своем последнем сообщении (апрель 2014) о резистентности бактерий к антибиотикам ВОЗ указывает, "что за исключением многих заинтересованных деятелей, настойчиво действующих согласованно, мир движется к постантибиотиковой эре, когда привычные инфекции и небольшие повреждения, которые в течение десятилетий можно было лечить, могут снова стать смертельными". Резистентность к некоторым лечением "последними средствами" уже является реальностью. Так, резистентность к лечению потенциально смертельных инфекций, вызываемых обычной кишечной бактерией *Klebsiella pneumoniae*, распространилась по всем регионам мира. То же является справедливым также для резистентности к одним из наиболее широко используемых антибактериальных лечебных средств при лечении инфекций мочевых путей, вызываемых *E. coli*, флуорохинолонам. В последнее время неудача лечения последними средствами против гонореи цефалоспорином третьего поколения подтверждена в Южной Африке, Австралии, Австрии, Канаде, Франции, Японии, Норвегии, Соединенном Королевстве, Словении и Швеции.

Для того, чтобы противостоять этой угрозе, ВОЗ призывает в частности к разработке новых продуктов для диагностики, новых антибиотиков и других необходимых инструментов, с тем, чтобы специалисты в области медицины могли сохранять свое движение против развития резистентности.

Амоксициллин представляет собой бактерицидный  $\beta$ -лактамный антибиотик группы аминопенициллинов, который показан при лечении бактериальных инфекций, вызванных чувствительными микробами. Амоксициллин является широко используемым антибиотиком особенно для детей, так как он имеет хорошую оральную абсорбцию, широкий спектр антимикробного действия и низкую стоимость. Амоксициллин используют при лечении различных инфекционных заболеваний, в частности, заболеваний легких, бронхов, носа, горла или глаз, крови, пищеварительного или мочевыделительного аппарата, половых путей, десен и зубов.

Амоксициллин обычно используют в комбинации с другой молекулой ингибитором  $\beta$ -лактамазы клавулановой кислотой.  $\beta$ -Лактамаза представляет собой фермент, продуцируемый бактериями, которые являются резистентными к  $\beta$ -лактамным антибиотикам. Путем ингибирования  $\beta$ -лактамаз клавулановая кислота предотвращает инактивацию амоксициллина  $\beta$ -лактамазами и таким образом позволяет ему сохранять свою активность в отношении продуцирующих  $\beta$ -лактамазы резистентных микробов.

Однако в последние годы засвидетельствовано появление особенно резистентных бактериальных возбудителей, в особенности бактерий с  $\beta$ -лактамазами широкого спектра (BSBL), которые более не являются или только частично являются чувствительными к обычным ингибиторам  $\beta$ -лактамаз, таким как клавулановая кислота.

Следовательно, необходимо найти решения для восстановления эффективности амоксициллина против резистентных бактерий, в частности, бактерий, которые продуцируют  $\beta$ -лактамазы широкого спектра (BSBL).

#### **Сущность изобретения**

Авторы изобретения обнаружили, что при помещении амоксициллина в раствор в присутствии цинеола образуются устойчивые комплексы амоксициллина, включающие по меньшей мере три молекулы амоксициллина, что защищает антибиотик от действия  $\beta$ -лактамаз.

Таким образом, настоящее изобретение относится, в первом аспекте, к фармацевтической композиции, содержащей молекулярный комплекс, включающий три или четыре молекулы амоксициллина, расположенные линейно или в цикле, и взаимодействующие друг с другом через нековалентные связи, и цинеол в водном растворителе.

Молекулярный комплекс в композиции изобретения может быть образован из трех молекул амоксициллина или из четырех молекул амоксициллина.

В одном воплощении композиции изобретения, молекулы амоксициллина в комплексе расположены в цикле.

В другом воплощении композиции изобретения, молекулы амоксициллина в комплексе расположены линейно.

Фармацевтическая композиция изобретения может быть получена путем растворения амоксициллина в присутствии цинеола в водном растворителе и в отсутствие детергента. При этом массовое отношение амоксициллина к цинеолу может составлять от примерно 0,01 до примерно 1000.

В фармацевтической композиции изобретения массовое отношение амоксициллина к цинеолу может составлять от примерно 0,1 до примерно 100, или от примерно 1 до примерно 10, или примерно 5.

В следующем воплощении изобретения предусмотрено применение фармацевтической композиции по изобретению в качестве антибактериального лекарственного средства.

В еще одном воплощении предусмотрено применение композиции по изобретению в лечении инфекции бактериального происхождения у индивидуума. В частности, указанная патология может быть вызвана бактерией, резистентной к амоксициллину.

#### Краткое описание чертежей

Фиг. 1. Исследование антибактериальной активности кроличьей сыворотки, обработанной комбинацией амоксициллина, клавулановой кислоты и цинеола. А (АМС без цинеола): после перорального введения 3 кроликам одной дозы композиции, включающей амоксициллин (1,5 г) и клавулановую кислоту (186,5 мг), вычисляют процент ингибирования сывороткой на моменты времени  $T_0$ ,  $T_{1ч}$ ,  $T_{2ч}$ ,  $T_{3ч}$  и  $T_{5ч}$  в отношении мультирезистентного BSBL штамма *Escherichia coli*. В (АМС с цинеолом): после перорального введения 3 кроликам одной дозы композиции, включающей амоксициллин (1,5 г), клавулановую кислоту (186,5 мг) и цинеол (300 мг), вычисляют процент ингибирования сывороткой на моменты времени  $T_0$ ,  $T_{1ч}$ ,  $T_{2ч}$ ,  $T_{3ч}$  и  $T_{4ч}$  в отношении мультирезистентного BSBL штамма *Escherichia coli*.

Фиг. 2. Мониторинг средней концентрации в сыворотке амоксициллина в течение 24 ч. А (без цинеола): после перорального введения одной дозы (12 г) композиции, включающей амоксициллин (2 г) и клавулановую кислоту (250 мг), контролируют концентрацию в сыворотке амоксициллина в течение 24 ч у 12 здоровых добровольцев. В (с цинеолом): после перорального введения одной дозы (12 г) композиции, включающей амоксициллин (2 г), клавулановую кислоту (250 мг) и цинеол (400 мг), контролируют концентрацию в сыворотке амоксициллина в течение 24 ч у 12 здоровых добровольцев.

Фиг. 3. Мониторинг средней концентрации в плазме амоксициллина в течение 7 дней. А (без цинеола): после перорального введения одной дозы (12 г) композиции, включающей амоксициллин (2 г) и клавулановую кислоту (250 мг), 12 добровольцев получают 3 раза в день в течение 7 дней поддерживающие дозы (3 г) такой же композиции, включающей амоксициллин (500 г) и клавулановую кислоту (62,5 мг). Концентрацию амоксициллина в плазме у 12 здоровых добровольцев контролируют в течение 7 дней. В (с цинеолом): после перорального введения одной дозы (12 г) композиции, включающей амоксициллин (2 г), клавулановую кислоту (250 мг) и цинеол (400 мг), 12 добровольцев получают 3 раза в день в течение 7 дней поддерживающие дозы (3 г) такой же композиции, включающей амоксициллин (500 г), клавулановую кислоту (62,5 мг) и цинеол (100 мг). Концентрацию амоксициллина в плазме у 12 здоровых добровольцев контролируют в течение 7 дней.

Фиг. 4. Спектроскопическое исследование образования комплексов амоксициллина. А (только АМХ): анализ методом масс-спектропии одного амоксициллина в растворе в воде. В (АМХ с цинеолом): анализ методом масс-спектропии амоксициллина с цинеолом в растворе в воде.

#### Подробное описание изобретения

Авторы изобретения показали, что комбинация амоксициллина с цинеолом позволяет получить синергетический эффект, который существенно повышает эффективность амоксициллина, в частности, в отношении резистентных бактерий. Они в частности наблюдали, что цинеол в субтерапевтических концентрациях защищает амоксициллин от ингибирующего действия  $\beta$ -лактамаз - ферментов, продуцируемых амоксициллинрезистентными бактериями.

Таким образом, авторы изобретения разработали новую терапевтическую комбинацию, включающую амоксициллин, цинеол и, необязательно, клавулановую кислоту, для эффективной борьбы с резистентными патогенными микроорганизмами, в частности, патогенными микроорганизмами, которые резистентны к комбинации, включающей амоксициллин и клавулановую кислоту.

Авторы изобретения также разработали фармацевтический препарат в форме порошка, объединяющий цинеол, амоксициллин и клавулановую кислоту. Они наблюдали, что такая комбинация позволяет значительно повысить антибактериальную активность амоксициллина и таким образом эффективно лечить пациентов, страдающих от инфекций, вызванных резистентными патогенными микроорганизмами.

Новый препарат также имеет превосходные свойства для хранения. В частности, использование масла в препарате делает возможной эффективную фиксацию цинеола, который является весьма летучим агентом, в порошкообразном носителе этого препарата. Это позволяет предложить единый препарат для введения активных соединений, который, после суспендирования в водном растворителе, можно легко ввести перорально. При наличии одного препарата, который кроме того, вводится перорально, существ-

венно возрастает податливость к лечению и, посредством этого, его эффективность.

Авторы изобретения также показали, что амоксициллин в присутствии цинеола образует комплекс из по меньшей мере трех молекул амоксициллина. Образование такого комплекса делает молекулы амоксициллина менее доступными для  $\beta$ -лактамаз и таким образом повышает их терапевтическую эффективность.

Таким образом, согласно первому аспекту, настоящее изобретение относится к терапевтической комбинации, включающей цинеол и амоксициллин, для применения при лечении бактериальной инфекции у индивидуума. Комбинация по изобретению также может включать ингибитор  $\beta$ -лактамазы, предпочтительно клавулановую кислоту. В частности, комбинация по изобретению может представлять собой комбинированный препарат для одновременного, раздельного или последовательного применения активных элементов комбинации, предпочтительно цинеола, амоксициллина и клавулановой кислоты.

#### Определения

В настоящем документе термин "примерно" относится к интервалу величин, которые являются конкретными величинами  $\pm 10\%$ . Например, "примерно 50" включают величины  $50 \pm 10\%$ , т.е. величины в интервале от 45 до 55. Предпочтительно термин "примерно" относится к интервалу величин, которые являются конкретными величинами  $\pm 5\%$ . Понятно, что в настоящей заявке величины с предшествующим термином "примерно" также должны рассматриваться как описанные конкретно.

Термин "состоит по существу из", используемый в настоящем описании, относится к композиции по изобретению, не включающей какой-либо иной активный элемент, чем элементы, упомянутые в указанной композиции, в частности, ни какие другие антибиотики или ингибиторы  $\beta$ -лактамаз.

Используемый в настоящем описании термин "фармацевтически приемлемый эксципиент или носитель" относится к любому веществу, иному чем активный элемент, присутствующему в фармацевтическом препарате. Его добавление предназначено главным образом для придания конечному продукту определенной консистенции или других определенных физических или вкусовых характеристик, причем чтобы в то же время избежать любого взаимодействия, в особенности химического взаимодействия с активным(и) элементом(ами).

Используемый в настоящем описании термин "активный элемент" относится к молекуле, которая имеет терапевтическое действие. В частности, активными элементами являются цинеол, амоксициллин и ингибиторы  $\beta$ -лактамаз.

Используемый в настоящем описании термин "терапевтическое действие" относится к действию, вызванному активным элементом, композицией по изобретению или комбинацией по изобретению, которое способно предотвратить или замедлить появление бактериальной инфекции или излечить или ослабить результаты бактериальной инфекции.

Используемый в настоящем описании термин "антибактериальное действие" относится к действию, вызванному активным элементом, композицией по изобретению или комбинацией по изобретению, которое способно уменьшить у индивидуума количество и/или концентрацию бактерий, ответственных за бактериальную инфекцию.

Используемый в настоящем описании термин "синергетический эффект" имеет отношение к композиции по изобретению или комбинации по изобретению, которая оказывает терапевтическое действие и/или антибактериальное действие более высокое, чем суммарное терапевтическое действие и/или суммарное антибактериальное действие всех активных элементов, присутствующих в указанной композиции или указанной комбинации, когда они действуют по отдельности. Наличие такого эффекта можно оценить путем вычисления индекса фракционной ингибирующей концентрации (индекса ФИК), как поясняется в примере 1.

Используемый в настоящем описании термин "лечение" относится к любому действию, направленному на улучшение медицинского статуса субъекта, страдающего от бактериальной инфекции. Лечение может быть направлено или на улучшение состояния пациента, т.е. регрессию инфекции или некоторых ее симптомов, или на ликвидацию инфекции или некоторых ее симптомов. Лечение также может иметь действие предотвращения или ослабления развития бактериальной инфекции. Лечение также может иметь профилактическое или превентивное действие, т.е. предотвращения или замедления появления бактериальной инфекции.

Используемые в настоящем описании термины "количество" и "доза" являются эквивалентами и могут использоваться взаимозаменяемо.

Используемый в настоящем описании термин "терапевтически эффективное количество" относится к количеству активного элемента, композиции по изобретению или комбинации по изобретению, которое является достаточным для того, чтобы вызвать терапевтическое действие. С другой стороны, термин "терапевтически эффективное количество" может относиться к количеству активного элемента, композиции по изобретению или комбинации по изобретению, которое является достаточным для того, чтобы вызвать антибактериальное действие. Очевидно, что вводимое количество может быть адаптировано специалистом в данной области техники как функция, зависящая от индивидуума, которого лечат, природы бактериальной инфекции и т.д. В частности, дозы и схемы введения зависят от природы, стадии развития

и тяжести бактериальной инфекции, от которой лечат, и также массы, возраста и общего состояния индивидуума, которого лечат, или также от мнения врача, назначающего лекарство.

Используемый в настоящем описании термин "субтерапевтическое количество" относится к количеству активного элемента, которое одно является недостаточным для того, чтобы вызвать терапевтическое действие. С другой стороны, термин "субтерапевтическое количество" может относиться к количеству активного элемента, которое одно является недостаточным для того, чтобы вызвать антибактериальное действие.

Используемые в настоящем описании термины "терапевтическая комбинация" и "комбинированный препарат" относятся к комбинации активного элемента, предпочтительно, цинеола, амоксицилина и, необязательно, клавулановой кислоты, которые могут все входить в отдельные препараты или в один или несколько препаратов, для одновременного, раздельного или последовательного введения, или для смеси таких типов введения, когда комбинация включает более двух активных элементов.

Используемый в настоящем описании термин "одновременное" имеет отношение к комбинации согласно изобретению, в которой активные элементы комбинации используют или вводят одновременно, т.е. в одно и то же время.

Используемый в настоящем описании термин "последовательное" имеет отношение к комбинации согласно изобретению, в которой активные элементы комбинации используют или вводят последовательно, т.е. один за другим. Предпочтительно, когда введение последовательное, все активные элементы вводят в пределах интервала не больше примерно 1 ч, предпочтительно не больше примерно 10 мин и предпочтительнее не больше примерно 1 мин.

Используемый в настоящем описании термин "раздельное" имеет отношение к комбинации согласно изобретению, в которой активные элементы комбинации используют или вводят в отдельные моменты времени. Предпочтительно, когда введение раздельное, активные элементы комбинации вводят с интервалом от примерно 1 ч до примерно 15 ч, предпочтительно от примерно 1 ч до примерно 8 ч и предпочтительнее от примерно 1 ч до примерно 5 ч.

#### Цинеол.

Используемые в настоящем описании термины "цинеол", "эвкалиптол" или "1,8-цинеол" относятся к циклическому простому эфиру (CAS No. 470-82-6), принадлежащему к группе монотерпенов, т.е. терпеноидам, содержащим атомы углерода. Цинеол представляет собой природное бесцветное органическое соединение, которое можно экстрагировать, в частности, из эфирных масел некоторых деревьев эвкалиптов (например, *Eucalyptus polybractea*), из розмарина (например, *Rosmarinus officinalis*), из полыни (например, *Artemisia vulgaris*), но также из эфирных масел полыни горькой, лавра, шалфея, базилика и листьев камфорного лавра (*Cinnamomum camphora*). Цинеол можно использовать в любой фармацевтически приемлемой форме. При использовании в настоящем описании термин "фармацевтически приемлемая" относится к молекуле, соединению или композиции, которые подходят для фармацевтического применения. Его предпочтительно использовать в очищенной форме. В своей очищенной форме цинеол является жидкостью.

#### Амоксициллин.

Амоксициллин (CAS No. 26787-78-0) является бактерицидным β-лактамым антибиотиком группы аминопенициллинов, который в настоящее время показан при лечении бактериальных инфекций, вызванных чувствительными патогенными микроорганизмами. β-Лактамы являются широким классом антибиотиков, включающим производные пенициллина, цефалоспорины, монобактамы и карбапенемы. β-Лактамы характеризуются наличием β-лактамного кольца в их молекулярной структуре, которое придает им их бактерицидную способность.

В препарате или комбинации по изобретению амоксициллин может находиться в любой фармацевтически приемлемой форме, в частности, в форме натриевой или калиевой соли, безводной или гидратированной форме, предпочтительно в форме тригидрата, или смеси таких форм. В предпочтительном воплощении препарат или комбинация по изобретению включает тригидрат амоксициллина.

#### Фармацевтически приемлемое масло.

Фармацевтический препарат по изобретению также включает фармацевтически приемлемое масло. Используемый в настоящем описании термин "масло" относится к фазе, состоящей из жирных веществ, которые являются жидкостями при комнатной температуре и не смешиваются с водой.

Масло, используемое в препарате по изобретению, может представлять собой любое фармацевтически приемлемое масло, т.е. любое масло, токсикологические показатели которого совместимы с пероральным введением индивидууму. Масло предпочтительно выбирают из группы, включающей животные жиры, минеральные, растительные и синтетические масла и их смеси.

Предпочтительно масло, используемое в комбинации, не является эфирным маслом. Используемый в настоящем описании термин "эфирное масло" относится к концентрированной и гидрофобной жидкости из летучих ароматических (душистых) соединений растения. Эфирное масло можно получить механическим экстрагированием, холодным отжимом, с помощью летучих растворителей, с помощью сверхкритического CO<sub>2</sub>, уносом паром или сухой перегонкой.

Масло можно использовать в препарате по изобретению за его свойства абсорбента. Используемый в настоящем описании термин "абсорбент" относится к эксципиенту, который способен фиксировать молекулы жидкости, например, молекулы цинеола, на твердом носителе, например, порошкообразном носителе, в фармацевтическом препарате.

В отдельном воплощении препарат по изобретению включает минеральное масло. Минеральные масла получают перегонкой угля, нефти или некоторых битумных сланцев. Минеральные масла главным образом включают углеводороды, алканы и парафины. В частности, минеральное масло можно выбрать из группы, включающей рафинированные парафины, микрокристаллические воски, озокериты, церезины, вазелин и их смеси.

В другом отдельном воплощении препарат по изобретению включает синтетическое масло, в частности, синтетическое масло можно выбрать из группы, включающей силиконовые масла, синтетические воски, синтетические моно-, ди- и триглицериды, например, каприловые и каприновые триглицериды, и их смеси.

В еще одном отдельном воплощении препарат по изобретению включает животный жир. Такой животный жир можно выбрать, например, из группы, включающей молочный жир, спермацетовое масло, китовый жир, тюлений жир, жир эму, копытное масло, жиры рыб, в частности, анчоусный жир, жир сардин, жир мойвы, жир сельди, лососевый жир, жир кильки, тресковый жир, жир путассу, жир сардины-пильчард, тунцовый жир, акулий жир и их смеси.

В предпочтительном воплощении препарат по изобретению включает растительное масло. Примеры растительных масел, которые можно использовать, включают, без ограничения, масло зародышей пшеницы, кукурузное масло, подсолнечное масло, масло ши, касторовое масло, масло из сладкого миндаля, масло австралийского ореха, абрикосовое масло, соевое масло, хлопковое масло, масло люцерны, маковое масло, тыквенное масло, сезамовое масло, кабачковое масло, масло авокадо, масло лесного ореха, виноградное масло, масло семян черной смородины, масло энотеры, просяное масло, ячменное масло, масло лебеды, оливковое масло, арахисовое масло, масло из зародышей ржи, сафлоровое масло, масло свечного дерева, масло пассифлоры, масло розы мускусной, кокосовое масло, аргановое масло, рапсовое масло, масло из ядра кокосового ореха, льняное масло, ореховое масло, масло ореха кешью, масло мели индийской, фисташковое масло, рисовое масло, масло из плодов рожкового дерева, масло сача инчи, масло бурачника, конопляное масло, арахисовое масло, масло жожоба, масло нима, масло черного тмина, масло периллы и их смеси.

В наиболее предпочтительном воплощении фармацевтически приемлемое масло, включенное в препарат по изобретению, представляет собой арахисовое масло.

Ингибитор  $\beta$ -лактамазы.

Фармацевтический препарат по изобретению также может включать один или несколько ингибиторов  $\beta$ -лактамазы. Эти ингибиторы могут блокировать активность  $\beta$ -лактамаз различными путями, например, действуя как суицидный субстрат путем необратимого связывания с такими ферментами, как в случае, в частности, клавулановой кислоты и сульбактама.

Ингибитор  $\beta$ -лактамазы может представлять собой любой фармацевтически приемлемый ингибитор  $\beta$ -лактамазы. Такой ингибитор предпочтительно выбирают из группы, включающей клавулановую кислоту, сульбактам, тазобактам, азтреонам, авибактам, их фармацевтически приемлемые соли и их смеси.

В предпочтительном воплощении препарат по изобретению включает клавулановую кислоту. Клавулановую кислоту (CAS No. 58001-44-8) обычно используют в комбинации с  $\beta$ -лактамными антибиотиками, в частности, амоксициллином.

В препарате по изобретению клавулановая кислота может находиться в любой фармацевтически приемлемой форме, предпочтительно в форме фармацевтически приемлемой соли, в особенности в форме калиевой соли клавулановой кислоты.

Фармацевтический препарат.

Согласно первому аспекту настоящее изобретение относится к фармацевтическому препарату в форме порошка, включающему или состоящему по существу из цинеола, амоксициллина и фармацевтически приемлемого масла.

Используемый в настоящем описании термин "порошок" относится к состоянию вещества как раздробленного на мелкие частицы; это состояние твердого вещества в форме мелких частиц.

Предпочтительно частицы порошка имеют диаметр меньше или равный примерно 4 мм, предпочтительнее меньше или равный примерно 2,5 мм и наиболее предпочтительно меньше или равный примерно 1,25 мм.

Порошок фармацевтического препарата по изобретению предпочтительно представляет собой сухой порошок. Используемый в настоящем описании термин "сухой порошок" относится к порошку с содержанием влаги меньше или равным 20%, предпочтительно меньше или равным 15%, предпочтительнее меньше или равным 10%.

Фармацевтический препарат по изобретению предпочтительно соответствует требованиям Европейской фармакопеи (8-е издание), в частности, по условию для примесей и/или по условию для микро-

биологического качества.

В частности, содержание бактерий, присутствующих в порошке фармацевтического препарата по изобретению, предпочтительно составляет менее 10000 КОЕ (колониеобразующих единиц) на грамм порошка, предпочтительно менее 1000 КОЕ на грамм порошка и наиболее предпочтительно менее 100 КОЕ на грамм порошка. Предпочтительно порошок фармацевтического препарата по изобретению совсем не содержит *Escherichia coli*. Что касается других патогенных микроорганизмов, то содержание грибов и дрожжей составляет предпочтительно менее 1000 КОЕ на грамм порошка, предпочтительно менее 100 КОЕ на грамм порошка и наиболее предпочтительно менее 50 КОЕ на грамм порошка.

Фармацевтический препарат по изобретению включает или состоит по существу из цинеола, амоксициллина и фармацевтически приемлемого масла, определенного выше.

Предпочтительно амоксициллин и цинеол присутствуют в препарате по изобретению в концентрациях, допускающих введение доз, которые являются достаточными для получения терапевтического действия и/или антибактериального действия, предпочтительно синергетического действия, как показано в примерах ниже. Для того, чтобы получить такое действие, амоксициллин и цинеол могут быть введены в терапевтически эффективных количествах или в субтерапевтических количествах.

В предпочтительном воплощении цинеол и амоксициллин оба вводят в терапевтически эффективных количествах.

Согласно другому предпочтительному воплощению амоксициллин вводят в терапевтически эффективном количестве, и цинеол вводят в субтерапевтическом количестве.

В еще одном предпочтительном воплощении амоксициллин вводят в субтерапевтическом количестве, и цинеол вводят в терапевтически эффективном количестве.

В еще одном предпочтительном воплощении амоксициллин и цинеол оба вводят в субтерапевтических количествах.

Предпочтительно масло в препарате по изобретению присутствует в концентрации, достаточной для возможности адсорбции цинеола на порошке препарата.

Согласно одному воплощению фармацевтический препарат по изобретению включает или состоит по существу из от примерно 5 мг до примерно 100 мг, предпочтительно от примерно 10 мг до примерно 50 мг и предпочтительнее от примерно 20 мг до примерно 40 мг цинеола на грамм порошка; и/или от примерно 20 мг до примерно 500 мг, предпочтительно от примерно 50 мг до 300 мг и предпочтительнее от примерно 150 мг до примерно 200 мг амоксициллина на грамм порошка; и/или от примерно 2 мг до примерно 50 мг, предпочтительно от примерно 10 мг до примерно 25 мг и предпочтительнее от примерно 15 мг до примерно 20 мг масла на грамм порошка.

Предпочтительно фармацевтический препарат по изобретению включает или состоит по существу из от примерно 5 мг до примерно 100 мг цинеола, от примерно 20 мг до примерно 500 мг амоксициллина и от примерно 2 мг до примерно 50 мг масла на грамм порошка.

В более предпочтительном воплощении фармацевтический препарат по изобретению включает или состоит по существу из от примерно 10 мг до примерно 50 мг цинеола, от примерно 50 мг до примерно 300 мг амоксициллина и от примерно 10 мг до примерно 25 мг масла на грамм порошка.

Наиболее предпочтительно фармацевтический препарат по изобретению включает или состоит по существу из от примерно 20 мг до примерно 40 мг, предпочтительно примерно 33 мг цинеола на грамм порошка, от примерно 150 мг до примерно 200 мг, предпочтительно примерно 167 мг амоксициллина на грамм порошка, и от примерно 15 мг до примерно 20 мг, предпочтительно примерно 17 мг масла на грамм порошка.

В предпочтительном воплощении фармацевтический препарат по изобретению включает или состоит по существу из цинеола, амоксициллина, фармацевтически приемлемого масла и ингибитора  $\beta$ -лактамазы, определенного выше.

Предпочтительно ингибитор  $\beta$ -лактамазы выбирают из клавулановой кислоты, сульбактама, тазобактама и азтреонама. Предпочтительнее ингибитором  $\beta$ -лактамазы является клавулановая кислота.

Таким образом, фармацевтический препарат по изобретению может включать или состоять по существу из цинеола, амоксициллина и фармацевтически приемлемого масла в пропорциях, описанных выше, и ингибитора  $\beta$ -лактамазы, который присутствует в концентрации, достаточной для возможности его введения в терапевтически эффективном количестве или субтерапевтическом количестве.

Согласно одному воплощению, фармацевтический препарат по изобретению включает или состоит по существу из цинеола, амоксициллина и фармацевтически приемлемого масла в пропорциях, описанных выше, и от примерно 1 мг до примерно 100 мг, предпочтительно от примерно 5 мг до примерно 50 мг, предпочтительнее от примерно 15 мг до примерно 25 мг и наиболее предпочтительно примерно 20,8 мг ингибитора  $\beta$ -лактамазы, предпочтительно клавулановой кислоты, на грамм порошка.

В другом предпочтительном воплощении фармацевтический препарат по изобретению включает или состоит по существу из цинеола, амоксициллина и фармацевтически приемлемого масла, и в нем доля цинеола составляет от примерно 0,02 мг до примерно 0,5 мг, предпочтительно от примерно 0,1 мг до примерно 0,3 мг цинеола на грамм амоксициллина, и предпочтительнее доля цинеола равна примерно

0,2 мг цинеола на грамм амоксициллина, и/или доля масла составляет от примерно 0,01 мг до примерно 0,5 мг, предпочтительно от примерно 0,05 мг до примерно 0,2 мг масла на грамм амоксициллина, и предпочтительнее доля масла равна примерно 0,1 мг масла на грамм амоксициллина. Предпочтительно фармацевтический препарат по изобретению также включает ингибитор  $\beta$ -лактамазы, предпочтительно клавулановую кислоту, причем доля ингибитора  $\beta$ -лактамазы составляет от примерно 0,01 мг до примерно 0,5 мг, предпочтительно от примерно 0,1 мг до примерно 0,2 мг ингибитора  $\beta$ -лактамазы на грамм амоксициллина, и предпочтительнее доля ингибитора  $\beta$ -лактамазы равна примерно 0,125 мг ингибитора  $\beta$ -лактамазы на грамм амоксициллина.

В отдельных воплощениях массовое отношение амоксициллин/цинеол составляет от 2 до 8, предпочтительно от 3 до 7, предпочтительнее от 4 до 6. В предпочтительном воплощении массовое отношение амоксициллин/цинеол составляет примерно 5.

В отдельных воплощениях массовое отношение амоксициллин/ингибитор  $\beta$ -лактамазы, предпочтительно клавулановая кислота, составляет от 5 до 11, предпочтительно от 6 до 10, предпочтительнее от 7 до 9. В предпочтительном воплощении массовое отношение амоксициллин/ингибитор  $\beta$ -лактамазы, предпочтительно клавулановая кислота, составляет примерно 8.

В отдельных воплощениях массовое отношение амоксициллин/масло составляет от 5 до 15, предпочтительно от 7 до 13, предпочтительнее от 8 до 12. В предпочтительном воплощении массовое отношение амоксициллин/масло составляет примерно 10.

В отдельных воплощениях массовое отношение цинеол/масло составляет от 0,1 до 5, предпочтительно от 0,5 до 4, предпочтительнее от 1 до 3. В предпочтительном воплощении массовое отношение цинеол/масло составляет примерно 2.

Фармацевтический препарат по изобретению также может включать по меньшей мере один другой активный элемент.

Так, в отдельном воплощении фармацевтический препарат по изобретению включает или состоит по существу из цинеола, амоксициллина, фармацевтически приемлемого масла, необязательно ингибитора  $\beta$ -лактамазы, предпочтительно клавулановой кислоты, как определено выше, и другого активного элемента. Предпочтительно дополнительным активным элементом препарата по изобретению является другой антибиотик, в частности,  $\beta$ -лактамный антибиотик, и/или другой ингибитор  $\beta$ -лактамазы и/или противогрибковое средство и/или антипаразитарное средство и/или анальгезирующее средство.

Фармацевтический препарат по изобретению может включать или состоять по существу из цинеола, амоксициллина, фармацевтически приемлемого масла и, необязательно ингибитора  $\beta$ -лактамазы, предпочтительно клавулановой кислоты, в количествах, описанных выше, и другого активного элемента, который присутствует в концентрации, которая является достаточной для возможности его введения в терапевтически эффективном количестве или субтерапевтическом количестве.

Экспципенты.

Фармацевтический препарат по изобретению может дополнительно включать, кроме фармацевтически приемлемого масла, по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент или носитель.

Фармацевтически приемлемый эксципиент или носитель препарата по изобретению предпочтительно выбирают из группы, включающей поспластитель, корригент, антислеживающий агент, лубрикант, вещество, способствующее распадаемости, и их смесь.

Так, в отдельном воплощении фармацевтический препарат по изобретению дополнительно включает по меньшей мере одно вещество, способствующее распадаемости.

Используемый в настоящем описании термин "вещество, способствующее распадаемости" относится к эксципиенту, который позволяет улучшить распадаемость, т.е. разделение молекул, присутствующих в фармацевтическом препарате, в жидкой среде, предпочтительно в водной среде, и образование гомогенной суспензии.

Предпочтительно вещество, способствующее распадаемости, выбирают из группы, включающей микрокристаллические целлюлозы, сшитые карбоксиметилкрахмалы, сшитые поливинилпирролидоны и сшитые карбоксиметилцеллюлозы.

Используемые в настоящем описании термины "сшитая карбоксиметилцеллюлоза" и "кроскармеллоза" являются равнозначными и могут использоваться взаимозаменяемо.

В другом предпочтительном воплощении фармацевтический препарат по изобретению включает от примерно 10 мг до примерно 1000 мг, предпочтительно от примерно 100 мг до примерно 600 мг, предпочтительнее от примерно 450 мг до примерно 550 мг, например, примерно 513,7 мг вещества, способствующего распадаемости, на грамм порошка.

В частности, препарат может включать микрокристаллическую целлюлозу, предпочтительно в форме порошка, состоящего из частиц диаметром от примерно 20 до примерно 200 мкм, предпочтительнее диаметром от примерно 50 до примерно 100 мкм. В частности, микрокристаллическую целлюлозу выбирают из микрокристаллических целлюлоз типа Avicel®, Emcocel® и Vitacel® или их смесей; предпочтительно микрокристаллическую целлюлозу выбирают из микрокристаллических целлюлоз типа, Avicel PH 101, 102, 103, 104, 112, 113, 301 и 302, и наиболее предпочтительно микрокристаллическая

целлюлоза является микрокристаллической целлюлозой типа Avicel PH 112.

Таким образом, в отдельном воплощении фармацевтический препарат по изобретению включает от примерно 100 мг до примерно 800 мг, предпочтительно от примерно 300 мг до примерно 500 мг, предпочтительнее от примерно 400 мг до примерно 420 мг, например, примерно 413,7 мг микрокристаллической целлюлозы на грамм порошка.

С другой стороны, препарат может включать кроскармеллозу. В частности, кроскармеллоза может находиться в форме порошка, образованного из частиц со средним диаметром менее 36 нм. Предпочтительно кроскармеллоза представляет собой кроскармеллозу натрия.

В другом отдельном воплощении фармацевтический препарат по изобретению включает от примерно 10 мг до примерно 250 мг, предпочтительно от примерно 50 мг до примерно 150 мг, предпочтительнее от примерно 80 мг до примерно 120 мг, например, примерно 100 мг кроскармеллозы на грамм порошка.

Согласно особенно предпочтительному воплощению фармацевтический препарат по изобретению включает микрокристаллическую целлюлозу и кроскармеллозу, определенные выше. Таким образом, фармацевтический препарат по изобретению может включать от примерно 100 мг до примерно 800 мг, предпочтительно от примерно 300 мг до примерно 500 мг, предпочтительнее от примерно 400 мг до примерно 420 мг, например, примерно 413,7 мг микрокристаллической целлюлозы на грамм порошка и/или от примерно 10 мг до примерно 250 мг, предпочтительно от примерно 50 мг до примерно 150 мг, предпочтительнее от примерно 80 мг до примерно 120 мг, например, примерно 100 мг кроскармеллозы на грамм порошка.

Фармацевтический препарат по изобретению также может включать по меньшей мере один эксципиент типа антислеживающего агента.

Используемый в настоящем описании термин "антислеживающий агент" относится к эксципиенту, который ограничивает слипание частиц в порошкообразном продукте и таким образом обеспечивает его текучесть.

Предпочтительно антислеживающий агент выбирают из группы, включающей тальк, диоксид кремния и его производные, карбонат натрия, карбонат аммония, бикарбонат аммония, карбонат магния, ферроцианид натрия, ферроцианид калия, ферроцианид кальция или их смеси.

Предпочтительнее антислеживающий агент выбирают из группы, включающей диоксид кремния и его производные, в частности, кремнезем, коллоидный диоксид кремния, диоксид кремния, силикат кальция, силикат магния, алюмосиликат натрия, алюмосиликат калия, алюмосиликат кальция, силикат цинка, силикат алюминия или их смеси.

Наиболее предпочтительно антислеживающий агент представляет собой диоксид кремния, предпочтительно, аморфный синтетический диоксид кремния, в частности, Syloid® A1-1 FP.

В предпочтительном воплощении фармацевтический препарат по изобретению включает от примерно 20 мг до примерно 500 мг, предпочтительно от примерно 50 мг до примерно 300 мг, предпочтительнее от примерно 150 мг до примерно 200 мг, например, примерно 180 мг антислеживающего агента, предпочтительно диоксида кремния, на грамм порошка.

Фармацевтический препарат по изобретению также может включать по меньшей мере один эксципиент типа лубриканта.

Используемый в настоящем описании термин "лубрикант" относится к эксципиенту, предназначенному для облегчения стадий изготовления порошка, в частности, на основании своего действия скольжения, предотвращения липкости и антифрикционного действия.

Предпочтительно лубрикант выбирают из группы, включающей стеарат магния, стеарат алюминия, стеарат кальция, стеарат натрия, стеарат цинка, стеарилфумарат натрия, пропиленгликоль, глицерилмоностеарат или их смеси. Предпочтительнее лубрикант представляет собой стеарат магния.

Согласно предпочтительному воплощению фармацевтический препарат по изобретению включает от примерно 1 мг до примерно 40 мг, предпочтительно от примерно 2 мг до примерно 15 мг, предпочтительнее от примерно 4 мг до примерно 10 мг, например, примерно 6 мг лубриканта, предпочтительно стеарата магния, на грамм порошка.

Фармацевтический препарат по изобретению также может включать по меньшей мере один эксципиент типа подсластителя.

Используемый в настоящем описании термин "подсластитель" относится к эксципиенту, предназначенному для изменения вкуса фармацевтического препарата путем придания ему сладкого вкуса.

Предпочтительно подсластитель выбирают из группы, включающей ацесульфам калия (E950), алитам (E956), аспартам (E951), цикламат (E592), неотам, сахарин (E954), соль аспартам-ацесульфама (E962), сукралозу, тауматин, полиолы, браззеин, куркулин, глицирризин, гидрогенизированный гидролизат крахмала, мабинлин, миракулин, монеллин, пентадин, стевию, тагатозу, трегалозу, изомальтулозу, эритрит и их смеси.

Особенно предпочтительным подсластителем является аспартам.

Согласно предпочтительному воплощению фармацевтический препарат по изобретению включает от примерно 1 мг до примерно 60 мг, предпочтительно от примерно 3 мг до примерно 20 мг, предпочти-

тельное фармацевтический препарат по изобретению включает от примерно 8 мг до примерно 15 мг, например, примерно 12 мг подсластителя, предпочтительно аспартама, на грамм порошка.

Фармацевтический препарат по изобретению также может включать по меньшей мере один эксципиент типа корригента.

Используемый в настоящем описании термин "корригент" относится к эксципиенту, который предназначен для изменения вкуса фармацевтического препарата путем придания ему запаха.

Предпочтительно корригент выбирают из группы, включающей земляничную, малиновую, вишневую, банановую, лимонную, апельсиновую, персиковую, яблочную, карамельную отдушку или их смеси. Предпочтительнее корригент представляет собой смесь лимонной, земляничной и персиковой отдушек.

Согласно предпочтительному воплощению фармацевтический препарат по изобретению включает от примерно 1 мг до примерно 100 мг, предпочтительно от примерно 10 мг до примерно 50 мг, предпочтительнее от примерно 20 мг до примерно 40 мг, например, примерно 30 мг корригента на грамм порошка.

Для того, чтобы предотвратить риски микробиологического загрязнения, фармацевтический препарат по изобретению также может включать консервант.

Консерванты, которые можно использовать в препарате по изобретению, включают, без ограничения, бензойную кислоту и ее натриевую или калиевую соль, такую как бензоат натрия; парабены, такие как метилпарабен, пропилпарабен или бутилпарабен; сорбиновую кислоту и ее натриевую или калиевую соль, такую как сорбат натрия; соли четвертичного аммония, такие как хлорид бензалкония; производные ртути, такие как соли фенолртути (ацетат, борат или нитрат) или тиомерсал; и их комбинации.

Фармацевтический препарат по изобретению также может включать по меньшей мере один эксципиент типа буфера pH, такого как различные кислоты и их соли, например, лимонная кислота, цитрат натрия и янтарная кислота.

Препарат также может включать краситель, в частности с тем, чтобы усилить его приемлемость для детей. Предпочтительно краситель используют для подкрепления правдоподобия запаха (например, розовый краситель в случае земляничной отдушки).

В особенно предпочтительном воплощении фармацевтический препарат по изобретению не включает какой-либо детергент. Термин "детергент" (или "сурфактант"), используемый в настоящем описании, относится к амфифильной молекуле, которая имеет поверхностно-активные свойства. Детергенты, которые обычно используют в фармацевтических препаратах, представляют собой, например, ионные детергенты, такие как додецилсульфат (SDS), дезоксихолат и холат натрия, неионные детергенты, такие как тритон X-100, н-додецил- $\beta$ -D-мальтопиранозид (DDM), дигитонин, твин 20 и твин 80, и амфотерные детергенты, такие как 3-[(3-холамидопропил)диметиламмоний]-1-пропансульфонат (CHAPS) или 3-[диметиламмоний]-1-пропансульфонат.

В другом предпочтительном воплощении фармацевтический препарат по изобретению находится в форме порошка, включающего или состоящего по существу из или состоящего из цинеола, амоксициллина, фармацевтически приемлемого масла и по меньшей мере одного подсластителя, корригента, антислеживающего вещества и/или вещества, способствующего распадаемости, определенных выше, и, необязательно, ингибитора  $\beta$ -лактамазы, предпочтительно клавулановой кислоты, как определено выше.

Предпочтительно фармацевтический препарат по изобретению находится в форме порошка, включающего или состоящего по существу из или состоящего из цинеола, амоксициллина, масла в пропорциях, описанных выше, и от примерно 1 мг до примерно 60 мг подсластителя, предпочтительно аспартама, и/или от примерно 1 мг до примерно 60 мг корригента и/или от примерно 20 мг до примерно 500 мг антислеживающего вещества, предпочтительно диоксида кремния, и/или от примерно 1 мг до примерно 40 мг лубриканта, предпочтительно стеарата магния, и/или от примерно 10 мг до примерно 1000 мг вещества, способствующего распадаемости, предпочтительно смеси микрокристаллической целлюлозы и кроскармеллозы, на грамм порошка и, необязательно, ингибитора  $\beta$ -лактамазы, предпочтительно клавулановой кислоты, в пропорциях, описанных выше.

Предпочтительнее фармацевтический препарат по изобретению находится в форме порошка, включающего или состоящего по существу из или состоящего из цинеола, амоксициллина и масла в пропорциях, описанных выше, и от примерно 3 мг до примерно 20 мг подсластителя, предпочтительно аспартама, и/или от примерно 10 мг до примерно 50 мг корригента и/или от примерно 50 мг до примерно 300 мг антислеживающего вещества, предпочтительно диоксида кремния, и/или от примерно 2 мг до примерно 15 мг лубриканта, предпочтительно стеарата магния, и/или от примерно 100 мг до примерно 600 мг вещества, способствующего распадаемости, предпочтительно смеси микрокристаллической целлюлозы и кроскармеллозы, на грамм порошка и, необязательно, ингибитора  $\beta$ -лактамазы, предпочтительно клавулановой кислоты, в пропорциях, описанных выше.

Наиболее предпочтительно фармацевтический препарат по изобретению находится в форме порошка, включающего или состоящего по существу из или состоящего из цинеола, амоксициллина и масла в пропорциях, описанных выше, и от примерно 8 мг до примерно 15 мг, например, примерно 12 мг, подсластителя, предпочтительно аспартама, и/или от примерно 20 мг до примерно 40 мг, например, пример-

но 30 мг, корригента на грамм порошка, и/или от примерно 150 мг до примерно 200 мг, например, примерно 180 мг, антислеживающего вещества, предпочтительно диоксида кремния, и/или от примерно 4 мг до примерно 8 мг, например, примерно 6 мг, лубриканта, предпочтительно стеарата магния, и/или от примерно 450 мг до примерно 550 мг, например, примерно 513,7 мг, вещества, способствующего распадаемости, например, примерно 100 мг кроскармеллозы и примерно 413,7 мг микрокристаллической целлюлозы, и, необязательно, ингибитора  $\beta$ -лактамазы, предпочтительно клавулановой кислоты, в пропорциях, описанных выше.

Упаковка, устойчивость и способ введения препарата по изобретению.

Авторы изобретения показали, что фармацевтический препарат по изобретению является очень устойчивым. Устойчивость продукта характеризуется тем, что количество указанного продукта не изменяется за заданный интервал времени под действием различных факторов окружающей среды, в частности, температуры и влажности (стандарт ICH). Отсутствие изменения можно наблюдать по конечному проценту амоксициллина, цинеола и, необязательно, клавулановой кислоты, который не изменяется предпочтительно больше, чем на 5% относительно исходных величин.

Так, в отдельном воплощении фармацевтический препарат по изобретению устойчив в течение по меньшей мере 18 месяцев, предпочтительно в течение по меньшей мере 24 месяцев, предпочтительнее в течение по меньшей мере 36 месяцев при температуре примерно 25°C и при относительной влажности по меньшей мере примерно 60%.

В другом отдельном воплощении фармацевтический препарат по изобретению устойчив в течение по меньшей мере 6 месяцев, предпочтительно в течение по меньшей мере 12 месяцев, предпочтительнее в течение по меньшей мере 24 месяцев при температуре примерно 30°C и при относительной влажности по меньшей мере примерно 65%.

В еще одном отдельном воплощении фармацевтический препарат по изобретению устойчив в течение по меньшей мере 3 месяцев, предпочтительно в течение по меньшей мере 6 месяцев, предпочтительнее в течение по меньшей мере 12 месяцев при температуре примерно 40°C и при относительной влажности по меньшей мере примерно 75%.

Климатические камеры, которые хорошо известны специалистам в данной области техники, позволяют подвергать фармацевтический препарат по изобретению воздействию температуры и относительной влажности, упомянутым выше.

Используемый в настоящем описании термин "относительная влажность" относится к отношению парциального давления водяного пара, содержащегося в воздухе, к давлению насыщенного пара (или упругости пара) при одной и той же температуре.

Фармацевтический препарат по изобретению предназначен для перорального введения.

Предпочтительно фармацевтический препарат вводят после суспендирования в водном растворителе с последующим перемешиванием, предпочтительно водным растворителем является вода. Фармацевтический препарат особенно предпочтительно растворяют для немедленного приема. Фармацевтический препарат по изобретению устойчив после суспендирования в водной среде в течение по меньшей мере 48 ч, предпочтительно в течение по меньшей мере 72 ч, предпочтительнее в течение по меньшей мере 96 ч при температуре ниже или равной примерно 20°C и при относительной влажности меньше или равной примерно 15%.

После суспендирования в водном растворителе, предпочтительно воде, фармацевтический препарат по изобретению может образовать раствор со слабо кислотным pH. Предпочтительно pH раствора, образованного суспензией фармацевтического препарата по изобретению в водном растворителе, составляет от pH примерно 5 до pH примерно 7.

Фармацевтический препарат по изобретению можно упаковать в однодозовый или многодозовый контейнер, предпочтительно в однодозовый контейнер.

В предпочтительном воплощении фармацевтический препарат по изобретению упакован в однодозовый контейнер, содержащий от примерно 1 г до примерно 150 г порошка, предпочтительнее от примерно 1 г до примерно 50 г порошка, еще предпочтительнее от примерно 1 г до примерно 10 г порошка и в особенности предпочтительнее примерно 3 г порошка.

Когда фармацевтический препарат по изобретению упакован в однодозовый контейнер, указанные однодозовые контейнеры могут быть вторично упакованы в коробке. Коробка может содержать, например, от 3 до 31 однодозового контейнера, предпочтительно от 5 до 21 однодозового контейнера, предпочтительнее от 7 до 14 однодозовых контейнеров.

В другом воплощении фармацевтический препарат по изобретению упакован в многодозовый контейнер. Такой контейнер может содержать, например, от примерно 10 г до примерно 500 г порошка, предпочтительно от примерно 20 г до примерно 200 г порошка, предпочтительнее от примерно 30 г до примерно 100 г порошка, и наиболее предпочтительно примерно 50 г порошка.

Когда фармацевтический препарат по изобретению упакован в многодозовый контейнер, указанный контейнер может быть вторично упакован в коробке, необязательно в сопровождении дозатора, например, ложки, для того, чтобы взять определенное количество порошка, предпочтительно от примерно 1 мг до примерно 30 мг порошка, предпочтительнее от примерно 2 мг до примерно 20 мг порошка и еще

предпочтительнее от примерно 3 мг до примерно 12 мг порошка. В частности, дозатор может быть изготовлен для того, чтобы можно было взять примерно 3 г, примерно 6 г, примерно 9 г, примерно 12 г, примерно 15 г и/или примерно 18 г порошка.

Комбинация цинеола и амоксициллина.

Во втором аспекте настоящее изобретение также относится к композиции, включающей или состоящей по существу из цинеола и амоксициллина, для применения при лечении бактериальной инфекции у индивидуума.

Предпочтительно в комбинации по изобретению амоксициллин и цинеол вводят в дозах, позволяющих получить терапевтическое действие и/или антибактериальное действие, предпочтительно синергетический эффект, как поясняется в примерах ниже. Для того, чтобы получить такой эффект, амоксициллин и/или цинеол могут быть введены в терапевтически эффективных количествах или в субтерапевтических количествах.

В предпочтительном воплощении цинеол и амоксициллин оба вводят в терапевтически эффективных количествах.

В другом предпочтительном воплощении амоксициллин вводят в терапевтически эффективном количестве, и цинеол вводят в субтерапевтическом количестве.

В еще одном предпочтительном воплощении амоксициллин вводят в субтерапевтическом количестве, и цинеол вводят в терапевтически эффективном количестве.

В еще одном предпочтительном воплощении цинеол и амоксициллин оба вводят в субтерапевтических количествах.

Согласно одному воплощению цинеол может быть введен индивидууму в дозе от примерно 0,1 мг/кг/день до примерно 50 мг/кг/день, предпочтительно от примерно 0,5 мг/кг/день до примерно 20 мг/кг/день и наиболее предпочтительно от примерно 1 мг/кг/день до примерно 10 мг на кг массы индивидуума; и/или амоксициллин может быть введен индивидууму в дозе от примерно 5 мг/кг/день до примерно 200 мг/кг/день, предпочтительно от примерно 10 мг/кг/день до примерно 100 мг/кг/день и наиболее предпочтительно от примерно 15 мг/кг/день до примерно 50 мг на кг массы индивидуума в день.

Предпочтительно цинеол в комбинации по изобретению вводят индивидууму в дозе от примерно 0,1 мг/кг/день до примерно 50 мг/кг/день, и амоксициллин в комбинации по изобретению вводят индивидууму в дозе от примерно 5 мг/кг/день до примерно 200 мг на кг массы индивидуума в день.

Предпочтительнее цинеол в комбинации по изобретению вводят индивидууму в дозе от примерно 0,5 мг/кг/день до примерно 20 мг/кг/день, и амоксициллин в комбинации по изобретению вводят индивидууму в дозе от примерно 10 мг/кг/день до примерно 100 мг на кг массы индивидуума в день.

Наиболее предпочтительно цинеол в комбинации по изобретению вводят индивидууму в дозе от примерно 1 мг/кг/день до примерно 10 мг/кг/день, и амоксициллин в комбинации по изобретению вводят индивидууму в дозе от примерно 15 мг/кг/день до примерно 50 мг на кг массы индивидуума в день.

В предпочтительном воплощении комбинация по изобретению включает или состоит по существу из цинеола, амоксициллина и ингибитора  $\beta$ -лактамазы, предпочтительно выбранного из клавулановой кислоты, сульбактама, тазобактама и азтреонама и их смесей, для применения при лечении бактериальной инфекции у индивидуума. Предпочтительно ингибитором  $\beta$ -лактамазы является клавулановая кислота.

Таким образом, цинеол и амоксициллин в комбинации по изобретению могут быть введены индивидууму в количествах, описанных выше, и ингибитор  $\beta$ -лактамазы может быть введен индивидууму в терапевтически эффективном количестве или в субтерапевтическом количестве.

Согласно отдельному воплощению цинеол и амоксициллин в комбинации по изобретению вводят индивидууму в дозах, описанных выше, и ингибитор  $\beta$ -лактамазы, предпочтительно клавулановую кислоту, вводят индивидууму в дозе от примерно 0,1 мг/кг/день до примерно 50 мг/кг/день, предпочтительно от примерно 0,5 мг/кг/день до примерно 20 мг/кг/день и наиболее предпочтительно от примерно 1 мг/кг/день до примерно 10 мг на кг массы индивидуума в день.

В другом отдельном воплощении комбинация по изобретению включает или по существу состоит из цинеола и амоксициллина, причем доля цинеола составляет от примерно 0,02 мг до примерно 0,5 мг, предпочтительно от примерно 0,1 мг до примерно 0,3 мг цинеола на грамм амоксициллина, и предпочтительнее доля цинеола равна примерно 0,2 мг цинеола на грамм амоксициллина. Предпочтительно комбинация по изобретению также включает ингибитор  $\beta$ -лактамазы, предпочтительно клавулановую кислоту, причем доля ингибитора  $\beta$ -лактамазы составляет от примерно 0,01 мг до примерно 0,5 мг, предпочтительно от примерно 0,1 мг до примерно 0,2 мг ингибитора  $\beta$ -лактамазы на грамм амоксициллина, и предпочтительнее доля ингибитора  $\beta$ -лактамазы равна примерно 0,125 мг ингибитора  $\beta$ -лактамазы на грамм амоксициллина.

Комбинация по изобретению может дополнительно включать по меньшей мере один другой активный элемент. Предпочтительно дополнительный активный элемент комбинации по изобретению представляет собой другой антибиотик, в частности,  $\beta$ -лактамный антибиотик, и/или другой ингибитор  $\beta$ -лактамазы и/или противогрибковое средство и/или антипаразитарное средство и/или анальгезирующее средство.

Таким образом, цинеол, амоксициллин и, необязательно, ингибитор  $\beta$ -лактамазы, предпочтительно клавулановая кислота, в комбинации по изобретению могут быть введены в количествах, описанных выше, и другой (другие) активный(е) элемент(ы) может (могут) быть введен(ы) индивидууму в терапевтически эффективным(ых) количестве(ах) или в субтерапевтическом(их) количестве(ах).

Упаковка и путь введения комбинации по изобретению.

Активные элементы комбинации по изобретению можно вводить индивидууму одновременно, последовательно, раздельно или смешивая эти способы введения.

Когда активные элементы комбинации по изобретению вводят последовательно или раздельно, временной(е) интервал(ы) предпочтительно выбирают так, чтобы была возможность получить терапевтический эффект, предпочтительно с синергетическим эффектом между цинеолом и амоксициллином.

Предпочтительно активные элементы комбинации по изобретению вводят одновременно. Когда введение активных элементов комбинации по изобретению является одновременным, это предпочтительно происходит путем введения одного препарата, включающего все активные элементы комбинации.

Когда комбинация по изобретению включает больше двух активных элементов, некоторые активные элементы могут быть введены одновременно, и/или некоторые активные элементы могут быть введены раздельно. Например, когда комбинация по изобретению включает три активных элемента, два активных элемента могут быть введены одновременно и третий последовательно или отдельно, предпочтительно последовательно.

В отдельном воплощении комбинация по изобретению включает цинеол и амоксициллин, вводимые индивидууму одновременно, предпочтительно из фармацевтической композиции, включающей цинеол и амоксициллин, с другой стороны, из двух фармацевтических композиций, причем одна включает цинеол и другая включает амоксициллин.

В другом отдельном воплощении комбинация по изобретению включает цинеол и амоксициллин, вводимые индивидууму последовательно или раздельно, предпочтительно последовательно, из двух фармацевтических композиций, причем одна включает цинеол и другая включает амоксициллин.

В еще одном отдельном воплощении комбинация по изобретению включает цинеол, амоксициллин и ингибитор  $\beta$ -лактамазы, предпочтительно клавулановую кислоту, вводимые индивидууму одновременно. Цинеол, амоксициллин и ингибитор  $\beta$ -лактамазы можно ввести индивидууму одновременно из

(a) фармацевтической композиции, включающей цинеол, амоксициллин и ингибитор  $\beta$ -лактамазы;

(b) фармацевтической композиции, включающей цинеол, и фармацевтической композиции, включающей амоксициллин и ингибитор  $\beta$ -лактамазы;

(c) фармацевтической композиции, включающей амоксициллин, и фармацевтической композиции, включающей цинеол и ингибитор  $\beta$ -лактамазы;

(d) фармацевтической композиции, включающей ингибитор  $\beta$ -лактамазы, и фармацевтической композиции, включающей цинеол и амоксициллин; или

(e) фармацевтической композиции, включающей цинеол, фармацевтической композиции, включающей амоксициллин, и фармацевтической композиции, включающей ингибитор  $\beta$ -лактамазы.

В еще одном отдельном воплощении комбинация по изобретению включает цинеол, амоксициллин и ингибитор  $\beta$ -лактамазы, предпочтительно, клавулановую кислоту, вводимые индивидууму последовательно или раздельно, предпочтительно последовательно, из фармацевтической композиции, включающей цинеол, фармацевтической композиции, включающей амоксициллин, и фармацевтической композиции, включающей ингибитор  $\beta$ -лактамазы.

В еще одном отдельном воплощении комбинация по изобретению включает цинеол, амоксициллин и ингибитор  $\beta$ -лактамазы, предпочтительно, клавулановую кислоту, когда амоксициллин и ингибитор  $\beta$ -лактамазы вводят индивидууму одновременно, и цинеол вводят индивидууму последовательно или раздельно, предпочтительно последовательно, из

(a) фармацевтической композиции, включающей цинеол, фармацевтической композиции, включающей амоксициллин, и фармацевтической композиции, включающей ингибитор  $\beta$ -лактамазы; или

(b) фармацевтической композиции, включающей цинеол, и фармацевтической композиции, включающей амоксициллин и ингибитор  $\beta$ -лактамазы.

В еще одном отдельном воплощении комбинация по изобретению включает цинеол, амоксициллин и ингибитор  $\beta$ -лактамазы, предпочтительно, клавулановую кислоту, когда цинеол и ингибитор  $\beta$ -лактамазы вводят индивидууму одновременно, и амоксициллин вводят индивидууму последовательно или раздельно, предпочтительно последовательно, из

(a) фармацевтической композиции, включающей цинеол, фармацевтической композиции, включающей амоксициллин, и фармацевтической композиции, включающей ингибитор  $\beta$ -лактамазы; или

(b) фармацевтической композиции, включающей амоксициллин, и фармацевтической композиции, включающей цинеол и ингибитор  $\beta$ -лактамазы.

В еще одном отдельном воплощении комбинация по изобретению включает цинеол, амоксициллин и ингибитор  $\beta$ -лактамазы, предпочтительно, клавулановую кислоту, когда амоксициллин и цинеол вво-

дят индивидууму одновременно, и ингибитор  $\beta$ -лактамазы вводят индивидууму последовательно или раздельно, предпочтительно последовательно, из

(а) фармацевтической композиции, включающей цинеол, фармацевтической композиции, включающей амоксициллин, и фармацевтической композиции, включающей ингибитор  $\beta$ -лактамазы; или

(б) фармацевтической композиции, включающей ингибитор  $\beta$ -лактамазы, и фармацевтической композиции, включающей цинеол и амоксициллин.

В предпочтительном воплощении амоксициллин и ингибитор  $\beta$ -лактамазы, предпочтительно, клавулановую кислоту, вводят индивидууму одновременно, предпочтительно из фармацевтической композиции, включающей амоксициллин и ингибитор  $\beta$ -лактамазы.

В другом предпочтительном воплощении цинеол, амоксициллин и, необязательно, ингибитор  $\beta$ -лактамазы, предпочтительно, клавулановую кислоту, вводят индивидууму одновременно, предпочтительно из фармацевтической композиции, включающей цинеол, амоксициллин и, необязательно, ингибитор  $\beta$ -лактамазы, или из из фармацевтической композиции, включающей цинеол, и фармацевтической композиции, включающей амоксициллин и, необязательно, ингибитор  $\beta$ -лактамазы.

В еще одном предпочтительном воплощении цинеол вводят индивидууму одновременно, последовательно или раздельно, предпочтительно последовательно, относительно амоксициллина и/или, необязательно, относительно ингибитора  $\beta$ -лактамазы, предпочтительно, клавулановой кислоты.

Активные элементы комбинации по изобретению могут быть введены индивидууму идентичными или различными путями. Пути введения, как правило, зависят от используемого фармацевтического препарата. Активные элементы комбинации по изобретению предпочтительно вводят индивидууму парентерально или энтерально, предпочтительно энтерально, предпочтительнее перорально или ректально. Особенно предпочтительно активные элементы комбинации по изобретению вводят индивидууму перорально.

В отдельном воплощении амоксициллин и, необязательно, ингибитор  $\beta$ -лактамазы, предпочтительно, клавулановую кислоту, вводят индивидууму перорально, и цинеол вводят индивидууму ректально.

В предпочтительном воплощении амоксициллин, цинеол и, необязательно, ингибитор  $\beta$ -лактамазы, предпочтительно, клавулановую кислоту, вводят индивидууму перорально.

Активные элементы комбинации по изобретению, в частности, амоксициллин, цинеол и, необязательно, ингибитор  $\beta$ -лактамазы, предпочтительно, клавулановая кислота, могут быть введены индивидууму в форме любого фармацевтического препарата, который предпочтительно совместим с парентеральным или энтеральным введением, предпочтительнее совместим с пероральным или ректальным введением и наиболее предпочтительно совместим с пероральным введением.

Активные элементы комбинации по изобретению, в частности, амоксициллин, цинеол и, необязательно, ингибитор  $\beta$ -лактамазы, предпочтительно, клавулановая кислота, могут быть в препаратах в форме таблеток, капсул, гелевых капсул, гранул, порошка, суспензий, эмульсий, растворов, полимеров, наночастиц, микросфер, суппозиториев, ректальных капсул, клизм, гелей, паст, мазей, кремов, пластырей, питья, инъекций, имплантов, спреев или аэрозолей.

В предпочтительном воплощении активные элементы комбинации по изобретению находятся в препаратах в форме порошка, предпочтительно порошков для питьевых водных суспензий.

В отдельном воплощении активные элементы находятся в препаратах в форме суппозиториев или ректальных капсул.

В другом отдельном воплощении цинеол находится в препарате в форме масла или в форме суппозитория или ректальной капсулы, предпочтительно, в форме инкапсулированного масла, и другие активные элементы находятся в препаратах в форме порошков для питьевых водных суспензий.

Лечение инфекционной патологии у индивидуума.

В другом аспекте настоящее изобретение также относится к фармацевтическому препарату по изобретению для применения при лечении инфекционной патологии у индивидуума. Изобретение также относится к фармацевтическому препарату по изобретению для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения инфекционной патологии. Изобретение также относится к способу лечения, включающему введение терапевтически эффективного количества препарата по изобретению, индивидууму, нуждающемуся в этом, в частности, индивидууму, страдающему от инфекционной патологии.

Настоящее изобретение также относится к комбинации по изобретению для применения при лечении у индивидуума инфекционной патологии, предпочтительно бактериальной инфекции. Изобретение также относится к способу лечения, включающему введение терапевтически эффективного количества комбинации по изобретению, предпочтительно комбинации цинеола, амоксициллина и клавулановой кислоты, индивидууму, нуждающемуся в этом, в частности, индивидууму, страдающему от инфекционной патологии, предпочтительно бактериальной инфекции.

Предпочтительно инфекционная патология имеет бактериальное происхождение, и предпочтительнее инфекционная патология вызвана одной или несколькими бактериями, которые резистентны к антибиотикам, в частности, антибиотикам группы  $\beta$ -лактамов. Предпочтительно термин "антибиотикорезистентная бактерия" относится к бактерии, которая, в зависимости от случая, нечувствительна или уме-

ренно чувствительна к антибиотикам. Подобным образом, бактерия, которая резистентна к антибиотикам группы  $\beta$ -лактамов, является нечувствительной или умеренно чувствительной к антибиотикам такой группы. Следовательно, бактериальная инфекция из-за такой бактерии, которая резистентна к антибиотикам группы  $\beta$ -лактамов, не будет эффективно излечиваться антибиотками этой группы.

В предпочтительном воплощении инфекционная патология вызвана амоксициллинорезистентной бактерией. Предпочтительно бактерия, ответственная за инфекционную патологию, по меньшей мере частично резистентна к комбинации амоксициллина и клавулановой кислоты.

В другом предпочтительном воплощении бактерия, ответственная за инфекционную патологию, является бактерией, продуцирующей  $\beta$ -лактамазу.  $\beta$ -Лактамазы являются инактивирующими ферментами с "активным серином" (классы А, С и D) или металлоферментами (класс В), субстратами которых являются  $\beta$ -лактамные антибиотики.  $\beta$ -Лактамазы узкого спектра отличаются от  $\beta$ -лактамаз широкого спектра (BSBL), которые способны ингибировать большое число различных  $\beta$ -лактамных антибиотиков, в частности, пенициллины, включая амоксициллин, цефалоспорины 1-го, 2-го и 3-го поколений (например, цефотаксим, цефтазидим) и 4-го поколения (например, цефепим) и монобактамы (например, азтреонам).

В особенно предпочтительном воплощении бактерия, ответственная за инфекционную патологию, является бактерией, продуцирующей  $\beta$ -лактамазы широкого спектра (BSBL), в частности, BSBL-продуцирующей бактерией, которая нечувствительна к клавулановой кислоте. С другой стороны, бактерия продуцирует BSBL, которые только частично ингибируются клавулановой кислотой. Бактерии BSBL можно обнаружить с помощью испытаний, которые хорошо известны специалистам в данной области техники, таких как тест двойных дисков, метод комбинированных дисков и E-тест BSBL.

Бактериальную инфекцию, которую лечат фармацевтическим препаратом или комбинацией по изобретению, можно выбрать из группы, включающей цистит, в частности, рецидивирующий острый цистит, бактериальный синусит, в частности, острый верхнечелюстной синусит, отит, в частности, острый средний отит, бронхит, в частности, хронический и/или острый бронхит, бронхопневмонию, в частности, хроническую и/или острую бронхопневмонию, пиелонефрит, инфекции верхнего отдела полового тракта, пародонтит, тяжелые стоматологические инфекции, в частности, абсцессы, флегмоны и целлюлиты, укусы животных, инфекции костей и суставов, в частности, остеомиелит, эндокардит, перикардит, септицемию и кожные инфекции. Предпочтительно указанная бактериальная инфекция представляет собой цистит, предпочтительнее цистит, резистентный к антибиотикам группы  $\beta$ -лактамов, предпочтительнее амоксициллинорезистентный цистит, и наиболее предпочтительно цистит, резистентный к комбинации амоксициллина и клавулановой кислоты.

Термины "индивидуум" и "пациент" являются эквивалентными и могут использоваться взаимозаменяемо в контексте настоящего изобретения. Используемый в настоящем описании термин "индивидуум" относится к животному, предпочтительно млекопитающему, и предпочтительнее термин "индивидуум" относится к человеку.

Таким образом, в отдельном воплощении индивидуум, которому вводят препарат или комбинацию по изобретению, представляет собой человека. Так, он может быть новорожденным, ребенком, подростком, взрослым или престарелым человеком. Используемый в настоящем описании термин "новорожденный" относится к человеку в возрасте менее 12 месяцев, предпочтительно в возрасте менее 6 месяцев, предпочтительнее в возрасте менее 3 месяцев. Используемый в настоящем описании термин "ребенок" относится к человеку в возрасте от 1 года до 12 лет, предпочтительно к человеку в возрасте от 1 года до 8 лет, предпочтительнее к человеку в возрасте от 1 года до 5 лет. Используемый в настоящем описании термин "взрослый" относится к человеку в возрасте от 12 до 60 лет, предпочтительно к человеку в возрасте от 15 до 60 лет, предпочтительнее к человеку в возрасте от 18 до 60 лет. Используемый в настоящем описании термин "престарелый человек" относится к человеку в возрасте 60 лет или старше, предпочтительно к человеку в возрасте 65 лет или старше и предпочтительнее к человеку в возрасте 70 лет или старше.

В предпочтительном воплощении индивидуум, которому вводят препарат по изобретению, является взрослым человеком.

При применениях в области ветеринарии индивидуум может представлять собой животное, не являющееся человеком, предпочтительно домашнее или племенное животное, предпочтительнее животное, выбранное из группы, включающей собак, кошек, крупный рогатый скот, овец, кроликов, свиней, коз, лошадей, грызунов, в частности, хомяков и морских свинок, приматов, не являющихся человеком, и домашнюю птицу, предпочтительно кур-несушек, несушек, петушков и породистых кур, цесарок, индеек, перепелов, уток, гусей и голубей.

В наиболее предпочтительном воплощении настоящее изобретение относится к препарату или комбинации по изобретению для лечения у человека цистита, который резистентен к антибиотикам группы  $\beta$ -лактамов.

Дозировка.

Фармацевтический препарат или комбинацию по изобретению, используемые при лечении у индивидуума инфекционной патологии, предпочтительно бактериальной инфекции, можно вводить в одно-

кратной дозе (однократное введение) или в нескольких дозах (многократное введение), в зависимости от индивидуума, его возраста, состояния его здоровья и инфекции, от которой лечат. Когда вводят несколько доз (многократное введение) фармацевтического препарата или комбинации по изобретению, их можно распределить на один или несколько дней. Так, фармацевтический препарат или комбинацию по изобретению можно вводить при норме одна доза (одно введение) на день получения лечения. Предпочтительно индивидуум получает несколько доз (многократное введение) фармацевтического препарата или комбинации по изобретению на день получения лечения. Предпочтительнее индивидуум получает три дозы (трехкратное введение) фармацевтического препарата или комбинации по изобретению на день получения лечения, предпочтительно утром, после полудня и вечером.

Число доз (или введений), получаемых индивидуумом на день введения, также может изменяться со временем. Так, периоды, в которые индивидуум получает одну дозу (однократное введение) на день получения лечения, могут измениться на периоды, в которые индивидуум получает несколько доз (многократное введение) на день получения лечения, предпочтительно три дозы (трехкратное введение), распределенные на утро, после полудня и вечер. В частности, индивидуум может получить одну дозу (однократное введение), как правило, одну дозу, называемую "ударной дозой", в первый день лечения до получения нескольких доз (многократного введения), называемых "поддерживающими дозами", на день лечения в последующие дни, предпочтительно три поддерживающие дозы (трехкратное введение) на день лечения, предпочтительно утром, после полудня и вечером.

Ударная доза, которую обычно вводят индивидууму в первый день лечения, предпочтительно в дозировке для одного приема, является дозой препарата по изобретению, которая предпочтительно больше или эквивалентна поддерживающим дозам; предпочтительнее ударная доза больше или эквивалентна двум поддерживающим дозам, когда индивидуум получает по меньшей мере две поддерживающие дозы на день лечения. Предпочтительно ударная доза составляет от примерно 5 г до примерно 20 г, предпочтительнее от примерно 10 г до примерно 15 г, и наиболее предпочтительно ударная доза составляет примерно 12 г. Предпочтительно поддерживающая доза составляет от примерно 1 г до примерно 15 г, предпочтительнее от примерно 3 г до примерно 6 г, и наиболее предпочтительно поддерживающая доза составляет примерно 3 г или примерно 6 г.

Фармацевтический препарат или комбинацию по изобретению можно вводить каждый день, каждые два дня или один раз в неделю, предпочтительно каждый день. Периодичность приема препарата или комбинации по изобретению зависит от различных параметров и может быть легко определена специалистом в данной области техники в зависимости от, например, предполагаемой общей длительности приема фармацевтического препарата или комбинации, возраста индивидуума и/или тяжести инфекции, предпочтительно бактериальной инфекции, которую предупреждают или лечат. Периодичность приема (введения) фармацевтического препарата или комбинации также может изменяться со временем для данного индивидуума, главным образом, как функция развития у него инфекции и/или от общего состояния его здоровья.

В частности, фармацевтический препарат или комбинацию по изобретению можно вводить индивидууму в течение периода, колеблющегося от 1 дня до примерно 3 месяцев, 2 месяцев, 1 месяца, 3 недель, 2 недель, 1 недели, 5 дней, 3 дней, 2 дней, предпочтительно в течение периода от примерно 2 до примерно 21 дня, предпочтительнее в течение периода от примерно 7 до примерно 14 дней. В особенно предпочтительном воплощении фармацевтический препарат или комбинацию по изобретению вводят индивидууму в течение периода примерно 7 дней. С другой стороны, фармацевтический препарат или комбинацию по изобретению можно вводить на протяжении длительности инфекции. В случае инфекции мочевых путей препарат или комбинацию по изобретению можно вводить до тех пор, пока не получат у индивидуума чистую мочу.

В отдельном воплощении фармацевтический препарат или комбинацию по изобретению можно вводить в течение нескольких месяцев, необязательно, в течение нескольких лет, например, в случае хронических бактериальных инфекций.

Фармацевтический препарат по изобретению можно вводить индивидууму при норме от примерно 1 до примерно 150 г, предпочтительно от примерно 1 до примерно 50 г, предпочтительнее от примерно 2 до примерно 30 г, наиболее предпочтительно от примерно 3 до примерно 20 г на день лечения. Например, индивидууму при лечении можно вводить примерно 9 г фармацевтического препарата по изобретению в день. В другом примере индивидууму при лечении можно вводить примерно 18 г фармацевтического препарата по изобретению в день.

Фармацевтическая композиция цинеола и амоксициллина.

В другом аспекте изобретение также относится к фармацевтической композиции, включающей или состоящей по существу из цинеола, амоксициллина и фармацевтически приемлемого эксципиента или носителя и, необязательно, ингибитора  $\beta$ -лактамазы.

В предпочтительном воплощении ингибитор  $\beta$ -лактамазы выбирают из клавулановой кислоты, сульбактама, тазобактама и азтреонама; предпочтительно ингибитором  $\beta$ -лактамазы является клавулановая кислота.

В отдельном воплощении композиция по изобретению включает или состоит по существу из цинеола, амоксициллина, необязательно, ингибитора  $\beta$ -лактамазы, предпочтительно клавулановой кислоты, и другого активного элемента. Предпочтительно другой активный элемент композиции по изобретению представляет собой другой антибиотик, в частности,  $\beta$ -лактамный антибиотик, и/или другой ингибитор  $\beta$ -лактамазы и/или противогрибковое средство и/или антипаразитарное средство и/или анальгезирующее средство.

Предпочтительно композиция по изобретению включает или состоит по существу из активных элементов, предпочтительно амоксициллина и цинеола, которые присутствуют в концентрациях, допускающих введение доз, которые являются достаточными для получения терапевтического действия и/или антибактериального действия, предпочтительно синергетического эффекта, как поясняется в примерах ниже. Для того, чтобы получить такой эффект, амоксициллин и цинеол могут быть введены в терапевтически эффективных количествах или субтерапевтических количествах.

В предпочтительном воплощении цинеол и амоксициллин оба вводят в терапевтически эффективных количествах.

В другом предпочтительном воплощении амоксициллин вводят в терапевтически эффективном количестве, и цинеол вводят в субтерапевтическом количестве.

В еще одном предпочтительном воплощении амоксициллин вводят в субтерапевтическом количестве, и цинеол вводят в терапевтически эффективном количестве.

В еще одном предпочтительном воплощении цинеол и амоксициллин оба вводят в субтерапевтических количествах.

Ингибитор  $\beta$ -лактамазы и/или дополнительный активный элемент, когда они присутствуют в композиции по изобретению, могут быть введены в терапевтически эффективных количествах или субтерапевтических количествах.

Композиция по изобретению может включать или состоять по существу из от примерно 5 мг до примерно 100 мг, предпочтительно от примерно 10 мг до примерно 50 мг, предпочтительнее от примерно 20 мг до примерно 40 мг, наиболее предпочтительно примерно 33 мг цинеола на грамм композиции; и/или от примерно 20 мг до примерно 500 мг, предпочтительно от примерно 50 мг до примерно 300 мг, предпочтительнее от примерно 150 мг до примерно 200 мг, наиболее предпочтительно примерно 167 мг амоксициллина на грамм композиции; и/или, необязательно, от примерно 1 мг до примерно 100 мг, предпочтительно от примерно 5 мг до примерно 50 мг, предпочтительнее от примерно 15 мг до примерно 25 мг, наиболее предпочтительно примерно 21 мг ингибитора  $\beta$ -лактамазы, предпочтительно клавулановой кислоты, на грамм композиции.

Предпочтительно композиция по изобретению включает или состоит по существу из от примерно 5 мг до примерно 100 мг цинеола, от примерно 20 мг до примерно 500 мг амоксициллина и, необязательно, от примерно 1 мг до примерно 100 мг ингибитора  $\beta$ -лактамазы, предпочтительно клавулановой кислоты, на грамм композиции.

Предпочтительнее композиция по изобретению включает или состоит по существу из от примерно 10 мг до примерно 50 мг цинеола, от примерно 50 мг до примерно 300 мг амоксициллина и, необязательно, от примерно 5 мг до примерно 50 мг ингибитора  $\beta$ -лактамазы, предпочтительно клавулановой кислоты, на грамм композиции.

Наиболее предпочтительно композиция по изобретению включает или состоит по существу из от примерно 20 мг до примерно 40 мг, предпочтительно примерно 33 мг цинеола, и от примерно 150 мг до примерно 200 мг, предпочтительно примерно 167 мг амоксициллина и, необязательно, от примерно 15 мг до примерно 25 мг и наиболее предпочтительно примерно 21 мг ингибитора  $\beta$ -лактамазы, предпочтительно клавулановой кислоты, на грамм композиции.

Композиция по изобретению может находиться в форме таблеток, капсул, гелевых капсул, гранул, порошка, суспензий, эмульсий, растворов, полимеров, наночастиц, микросфер, суппозиторий, ректальных капсул, клизм, гелей, паст, мазей, кремов, пластырей, питья, инъекций, имплантов, спреев или аэрозолей. Предпочтительно фармацевтическая композиция по изобретению находится в форме порошка, предпочтительнее порошка для питьевой суспензии.

Предпочтительно технические характеристики порошка являются такими, какие определены для фармацевтического препарата по изобретению.

Композиция по изобретению дополнительно включает по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент или носитель. Специалист в данной области техники может легко определить эксципиенты, требуемые для композиции, как функцию выбранной фармацевтической формы.

На практике, когда композиция по изобретению находится в форме порошка, фармацевтически приемлемый эксципиент или носитель композиции по изобретению предпочтительно выбирают из группы, включающей подсластитель, корригент, антислеживающий агент, лубрикант, вещество, способствующее распадемости, абсорбент и их смеси.

Предпочтительно, когда композиция по изобретению находится в форме порошка, композиция по изобретению включает по меньшей мере один подсластитель, предпочтительно аспартам, корригент,

антислеживающий агент, предпочтительно диоксид кремния, лубрикант, предпочтительно стеарат магния, вещество, способствующее распадаемости, предпочтительно смесь кроскармеллозы и микрокристаллической целлюлозы, адсорбент, предпочтительно масло. Такая композиция также может включать консервант, краситель и/или буфер для pH.

Таким образом, в предпочтительном воплощении композиция по изобретению находится в форме порошка, включающего или состоящего по существу из или состоящего из цинеола, амоксициллина и по меньшей мере одного подсластителя, корригента, антислеживающего агента, лубриканта, вещества, способствующего распадаемости, и/или адсорбента, как определено выше, и, необязательно, ингибитора  $\beta$ -лактамазы, предпочтительно клавулановой кислоты, как определено выше.

Предпочтительно композиция по изобретению представляет собой порошок, включающий или состоящий по существу из или состоящий из цинеола и амоксициллина в пропорциях, описанных выше, и от примерно 1 мг до примерно 60 мг подсластителя, предпочтительно аспартама, и/или от примерно 1 мг до примерно 60 мг корригента, и/или от примерно 20 мг до примерно 500 мг антислеживающего агента, предпочтительно диоксида кремния, и/или от примерно 1 мг до примерно 40 мг лубриканта, предпочтительно стеарата магния, и/или от примерно 10 мг до примерно 1000 мг вещества, способствующего распадаемости, предпочтительно смеси микрокристаллической целлюлозы и кроскармеллозы, и/или от примерно 2 мг до примерно 50 мг адсорбента, предпочтительно масла, на грамм порошка и, необязательно, ингибитора  $\beta$ -лактамазы, предпочтительно клавулановой кислоты, в пропорциях, описанных выше.

Композиция по изобретению может, в частности, включать по меньшей мере один эксципиент типа адсорбента. Используемый в настоящем описании термин "адсорбент" относится к эксципиенту, который способен фиксировать молекулы жидкости, например, молекулы цинеола, на твердом носителе, например, порошкообразном носителе, в фармацевтической композиции. Предпочтительно адсорбент представляет собой фармацевтически приемлемое масло. Фармацевтически приемлемое масло является таким, как описано ранее.

В другом особенно предпочтительном воплощении композиция по изобретению не включает какой-либо детергент. Детергент описан ранее в главе об эксципиентах.

Изобретение также относится к фармацевтической композиции по изобретению для применения при лечении у индивидуума инфекционной патологии, предпочтительно бактериальной инфекции.

Изобретение также относится к способу лечения, включающему введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по изобретению индивидууму, нуждающемуся в этом, в частности, индивидууму, страдающему от инфекционной патологии, предпочтительно бактериальной инфекции.

Воплощения и определения, описанные для применения комбинации по изобретению или фармацевтического препарата по изобретению при лечении у индивидуума инфекционной патологии, предпочтительно бактериальной инфекции, и также что касается дозировки такой комбинации или препарата, также принимают во внимание в данном аспекте.

Предпочтительно инфекционная патология вызвана одной или несколькими бактериями, которые резистентны к антибиотикам, предпочтительно антибиотикам группы  $\beta$ -лактамов, предпочтительнее к амоксициллину и наиболее предпочтительно к комбинации амоксициллина и клавулановой кислоты.

В наиболее предпочтительном воплощении настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции по изобретению для применения при лечении цистита, в частности, цистита, резистентного к антибиотикам, предпочтительно антибиотикам группы  $\beta$ -лактамов, предпочтительнее к амоксициллину и наиболее предпочтительно к комбинации амоксициллина и клавулановой кислоты.

Набор.

Изобретение также относится, в другом аспекте, к набору для лечения у индивидуума инфекционной патологии, предпочтительно бактериальной инфекции, включающему

(a) фармацевтическую композицию, включающую или состоящую по существу из цинеола, и фармацевтически приемлемую композицию, включающую или состоящую по существу из амоксициллина;

(b) фармацевтическую композицию, включающую или состоящую по существу из цинеола, и фармацевтическую композицию, включающую или состоящую по существу из амоксициллина и ингибитора  $\beta$ -лактамазы, предпочтительно клавулановой кислоты;

(c) фармацевтическую композицию, включающую или состоящую по существу из амоксициллина, и фармацевтическую композицию, включающую или состоящую по существу из цинеола и ингибитора  $\beta$ -лактамазы, предпочтительно клавулановой кислоты;

(d) фармацевтическую композицию, включающую или состоящую по существу из ингибитора  $\beta$ -лактамазы, предпочтительно клавулановой кислоты, и фармацевтическую композицию, включающую или состоящую по существу из цинеола и амоксициллина; или

(e) фармацевтическую композицию, включающую или состоящую по существу из цинеола, фармацевтическую композицию, включающую или состоящую по существу из амоксициллина, и фармацевтическую композицию, включающую или состоящую по существу из ингибитора  $\beta$ -лактамазы, предпочтительно клавулановой кислоты; и

(f) необязательно, руководство, содержащее инструкции по применению такого набора.

Предпочтительно каждая композиция, включенная в набор, находится в отдельном приемнике, контейнере и/или упаковке.

В отдельном воплощении по меньшей мере одна фармацевтическая композиция из набора по изобретению также включает по меньшей мере один другой активный элемент. Предпочтительно дополнительный активный элемент по изобретению представляет собой другой антибиотик, в частности,  $\beta$ -лактамный антибиотик, и/или другой ингибитор  $\beta$ -лактамазы и/или противогрибковое средство и/или антипаразитарное средство и/или анальгезирующее средство.

Предпочтительно активные элементы композиции из набора по изобретению, в частности, амоксициллин и цинеол, присутствуют в концентрациях, допускающих введение доз, которые являются достаточными для получения терапевтического действия и/или антибактериального действия, предпочтительно синергетического эффекта, когда указанные активные элементы присутствуют в одной и той же композиции или когда, присутствуя в различных композициях, они используются одновременно, последовательно или раздельно. Для того, чтобы получить такой эффект, цинеол и амоксициллин могут быть введены в терапевтически эффективных количествах или в субтерапевтических количествах.

В предпочтительном воплощении цинеол и амоксициллин оба вводят в терапевтически эффективных количествах.

В другом предпочтительном воплощении амоксициллин вводят в терапевтически эффективном количестве, и цинеол вводят в субтерапевтическом количестве.

В еще одном предпочтительном воплощении амоксициллин вводят в субтерапевтическом количестве, и цинеол вводят в терапевтически эффективном количестве.

В еще одном предпочтительном воплощении цинеол и амоксициллин оба вводят в субтерапевтических количествах.

Когда в композициях по изобретению присутствуют ингибитор  $\beta$ -лактамазы и/или дополнительный активный элемент, они могут быть введены в терапевтически эффективных количествах или в субтерапевтических количествах.

Фармацевтическая композиция из набора по изобретению, включающая цинеол, может включать от примерно 5 мг до примерно 100 мг, предпочтительно от примерно 10 мг до примерно 50 мг, предпочтительнее от примерно 20 мг до примерно 40 мг и наиболее предпочтительно примерно 33 мг цинеола на грамм композиции.

Фармацевтическая композиция из набора по изобретению, включающая амоксициллин, может включать от примерно 20 мг до примерно 500 мг, предпочтительно от примерно 50 мг до примерно 300 мг, предпочтительнее от примерно 150 мг до примерно 200 мг и наиболее предпочтительно примерно 167 мг амоксициллина на грамм композиции.

Когда фармацевтическая композиция из набора по изобретению включает ингибитор  $\beta$ -лактамазы, предпочтительно клавулановую кислоту, указанная композиция может включать от примерно 1 мг до примерно 100 мг, предпочтительно от примерно 5 мг до примерно 50 мг, даже предпочтительнее от примерно 15 мг до примерно 25 мг и наиболее предпочтительно примерно 21 мг ингибитора  $\beta$ -лактамазы на грамм композиции.

Композиции из набора по изобретению находятся в форме таблеток, капсул, гелевых капсул, гранул, порошка, суспензий, эмульсий, растворов, полимеров, наночастиц, микросфер, суппозиториев, ректальных капсул, клизм, гелей, паст, мазей, кремов, паст, питья, инъекций, имплантов, спреев или аэрозолей.

Предпочтительно фармацевтические композиции по изобретению находятся в форме порошков, суппозиториев или ректальных капсул, предпочтительно в форме порошков, предпочтительнее в форме сухих порошков, предпочтительнее в форме сухих порошков для питьевых суспензий.

Когда цинеол является единственным активным элементом в композиции, он может находиться в форме масла, в частности, инкасулированного масла.

Фармацевтическая(е) композиция(и) из набора по изобретению предпочтительно включает(ют) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент или носитель. Специалист в данной области техники может легко определить эксципиенты, требуемые для композиции, как функцию выбранной фармацевтической формы. Фармацевтически приемлемые эксципиенты или носители являются такими, какие определены выше для фармацевтической композиции.

Изобретение относится, в еще одном аспекте, к набору по изобретению для применения при лечении у индивидуума инфекционной патологии, предпочтительно, бактериальной инфекции.

Воплощения и определения, описанные для применения препарата или комбинации по изобретению при лечении инфекционной патологии у индивидуума, и также то, что касается введения и позологии такого препарата или комбинации, также принимаются во внимание в данном аспекте.

Предпочтительно инфекционная патология вызвана одной или несколькими бактериями, которые резистентны к антибиотикам, предпочтительно антибиотикам группы  $\beta$ -лактамов, предпочтительнее к амоксициллину и наиболее предпочтительно одной или несколькими бактериями, которые по меньшей мере частично резистентны к комбинации амоксициллина и клавулановой кислоты.

В наиболее предпочтительном воплощении настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям по изобретению для применения при лечении цистита, в частности, цистита, резистентного к антибиотикам, предпочтительно к антибиотикам группы  $\beta$ -лактамов, предпочтительнее к амоксициллину и наиболее предпочтительно к комбинации амоксициллина и клавулановой кислоты.

Способ получения фармацевтического препарата.

Настоящее изобретение также относится, в третьем аспекте, к способу получения фармацевтической композиции или препарата по изобретению, включающему

получение смачивающего раствора путем смешивания цинеола и фармацевтически приемлемого масла;

смачивание порошка, включающего амоксициллин, смачивающим раствором с тем, чтобы получить порошкообразный препарат, включающий амоксициллин, цинеол и масло.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции или препарату, полученным способом по изобретению.

Используемый в настоящем описании термин "смачивающий раствор" относится к раствору для смачивания или увлажнения сухого порошка. Операцию смачивания можно выполнять, в частности, путем разбрызгивания смачивающего раствора на порошок, который смачивают.

Стадию получения смачивающего раствора для способа по изобретению можно выполнять путем смешивания цинеола и фармацевтически приемлемого масла, как описано ранее, при массовых отношениях масла к цинеолу от примерно 0,1 до примерно 1, предпочтительно от примерно 0,2 до примерно 0,8, предпочтительнее от примерно 0,4 до примерно 0,6. Наиболее предпочтительное массовое отношение масла к цинеолу составляет примерно 0,5. Например, примерно 50 мг масла смешивают с примерно 100 мг цинеола, или с другой стороны, примерно 16,7 мг масла смешивают с примерно 33,3 мг цинеола.

Предпочтительно смесь цинеола и масла для получения смачивающего раствора получают в закрытой камере, предпочтительно при температуре, не превышающей примерно 20°C, для того, чтобы избежать испарения цинеола, но достаточной для поддержания смеси в жидкой форме.

В отдельном воплощении порошок, включающий амоксициллин и предназначенный для смачивания смачивающим раствором, также включает ингибитор  $\beta$ -лактамазы, предпочтительно выбранный из группы, включающей клавулановую кислоту, сульбактам, тазобактам, азтреонам и их фармацевтически приемлемые соли, предпочтительнее ингибитором  $\beta$ -лактамазы является клавулановая кислота.

Предпочтительно порошок, включающий амоксициллин и предназначенный для смачивания смачивающим раствором, также включает по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент или носитель, предпочтительно выбранный из группы, включающей подсластитель, корригент, антислеживающий агент, лубрикант, вещество, способствующее распадаемости, и их смесь. Предпочтительнее порошок, включающий амоксициллин, включает по меньшей мере один подсластитель, корригент, антислеживающий агент, лубрикант и вещество, способствующее распадаемости, определенные выше.

В другом отдельном воплощении порошок, включающий амоксициллин и предназначенный для смачивания смачивающим раствором, также включает клавулановую кислоту, диоксид кремния, коллоидный диоксид кремния, аспартам, кроскармеллозу, микрокристаллическую целлюлозу, стеарат магния и корригент, определенный выше.

Предпочтительно способ по изобретению также включает стадию уплотнения порошка, включающего амоксициллин, перед его смачиванием смачивающим раствором. Гранулы, полученные путем уплотнения, предпочтительно калибруют и затем фракционируют перед смачиванием смачивающим раствором.

В другом воплощении способ получения фармацевтической композиции или препарата по изобретению включает

получение смачивающего раствора путем смешивания цинеола и фармацевтически приемлемого масла;

смачивание порошка, включающего амоксициллин, смачивающим раствором с тем, чтобы получить порошкообразный препарат, включающий амоксициллин, цинеол и масло;

смешивание препарата, полученного на предыдущей стадии, с порошком, включающим ингибитор  $\beta$ -лактамазы, предпочтительно выбранным из группы, включающей клавулановую кислоту, сульбактам, тазобактам, азтреонам и их фармацевтически приемлемые соли; предпочтительнее ингибитором  $\beta$ -лактамазы является клавулановая кислота;

просеивание порошка, полученного таким образом.

В этом способе порошок, включающий амоксициллин, и/или порошок, включающий ингибитор  $\beta$ -лактамазы, предпочтительно клавулановую кислоту, также может включать вещество, способствующее распадаемости, описанное выше, предпочтительно два вещества, способствующих распадаемости, в частности, микрокристаллическую целлюлозу и кроскармеллозу. В предпочтительном воплощении порошок, включающий амоксициллин, и порошок, включающий ингибитор  $\beta$ -лактамазы, предпочтительно клавулановую кислоту, включают два вещества, способствующих распадаемости, - микрокристалличе-

скую целлюлозу и кроскармеллозу.

Порошок, включающий амоксициллин, и/или порошок, включающий ингибитор  $\beta$ -лактамазы, предпочтительно клавулановую кислоту, может дополнительно включать антислеживающий агент, описанный выше. В предпочтительном воплощении порошок, включающий амоксициллин, и порошок, включающий ингибитор  $\beta$ -лактамазы, предпочтительно клавулановую кислоту, оба включают антислеживающий агент, предпочтительно диоксид кремния.

В наиболее предпочтительном воплощении порошок, включающий амоксициллин, и порошок, включающий ингибитор  $\beta$ -лактамазы, предпочтительно клавулановую кислоту, оба включают микрокристаллическую целлюлозу, кроскармеллозу и диоксид кремния.

Таким образом, способ по изобретению может включать стадию просеивания и последующего подмешивания вещества (веществ), способствующего(их) распадаемости, и антислеживающего агента. С другой стороны, вещество (вещества), способствующее(е) распадаемости, и антислеживающий агент можно подмешать перед просеиванием смеси. В частности, микрокристаллическую целлюлозу, кроскармеллозу и диоксид кремния можно смешать в пропорциях от примерно 1000 мг до примерно 1500 мг, предпочтительно примерно 1241 мг микрокристаллической целлюлозы на примерно от 200 мг до примерно 400 мг, предпочтительно примерно 300 мг кроскармеллозы и от примерно 400 мг до примерно 600 мг, предпочтительно примерно 540 г диоксида кремния.

Способ по изобретению также может включать стадию смешивания этих эксципиентов с порошком, включающим амоксициллин, и/или порошком, включающим клавулановую кислоту; предпочтительно часть этих эксципиентов смешивают с порошком, включающим амоксициллин, и другую часть этих эксципиентов смешивают с порошком, включающим клавулановую кислоту.

В другом предпочтительном воплощении порошок, включающий ингибитор  $\beta$ -лактамазы, предпочтительно клавулановую кислоту, также включает коллоидный диоксид кремния, предпочтительно в массовой пропорции относительно клавулановой кислоты от примерно 0,7 до примерно 1,3, предпочтительно от примерно 0,9 до примерно 1,1, предпочтительнее примерно 1. Предпочтительно смесь клавулановой кислоты и коллоидного диоксида кремния получают перед добавлением любого другого эксципиента или смешиванием с порошком, включающим амоксициллин.

Предпочтительно способ по изобретению также включает стадию уплотнения порошка, включающего амоксициллин, перед его смачиванием смачивающим раствором. Гранулы, полученные путем уплотнения, предпочтительно калибруют и затем фракционируют перед смачиванием смачивающим раствором.

Подобным образом, способ по изобретению предпочтительно включает стадию уплотнения порошка, включающего ингибитор  $\beta$ -лактамазы, предпочтительно клавулановую кислоту, перед смешиванием его со смесью порошка с амоксициллином, смоченным смачивающим раствором. Гранулы, полученные путем уплотнения, предпочтительно калибруют и затем фракционируют перед смачиванием смачивающим раствором.

Во время стадии смачивания смачивающим раствором порошка, включающего амоксициллин, смачивающий раствор можно использовать в пропорции от примерно 100 до примерно 200 мг, предпочтительно примерно 150 мг смачивающего раствора для порошка, включающего от примерно 400 до примерно 600 мг, предпочтительно примерно 500 мг амоксициллина.

Во время стадии смешивания препарата с из амоксициллина, цинеола и масла с порошком, включающим ингибитор  $\beta$ -лактамазы, предпочтительно клавулановую кислоту, препарат из амоксициллина, цинеола и масла смешивают с порошком, включающим от примерно 550 мг до примерно 750 мг, предпочтительно примерно 650 мг ингибитора  $\beta$ -лактамазы.

Необязательно способ по изобретению может включать, после стадии смешивания препарата из амоксициллина, цинеола и масла с порошком, включающим клавулановую кислоту, дополнительную стадию добавления подсластителя, корригента и/или лубриканта, описанных выше. Предпочтительно добавляют подсластитель, корригент и лубрикант. Предпочтительно подсластителем является аспартам, и лубрикантом является стеарат магния.

Во время этой стадии эти дополнительные эксципиенты можно добавлять в пропорциях от примерно 30 мг до примерно 50 мг, предпочтительно примерно 36 мг подсластителя, предпочтительно аспартама, от примерно 15 мг до примерно 25 мг, предпочтительно примерно 18 мг лубриканта, предпочтительно стеарата магния, и/или от примерно 70 мг до примерно 110 мг, предпочтительно 90 мг корригента на 3 грамма фармацевтического препарата.

После стадии добавления подсластителя, корригента и/или лубриканта полученный препарат перемешивают до тех пор, пока не получают гомогенный порошок.

В предпочтительном воплощении конечную стадию просеивания выполняют с помощью сита, имеющего отверстия с диаметром не более 5 мм, предпочтительно не более 2,5 мм, предпочтительнее не более 1,25 мм.

Необязательно способ по изобретению может включать дополнительную стадию упаковки просеянного порошка, полученного способом по изобретению, в однодозовый или многодозовый контейнер,

предпочтительно в однодозовый контейнер.

В предпочтительном воплощении просеянный порошок, полученный способом по изобретению, упаковывают в однодозовый контейнер, содержащий от примерно 1 г до примерно 150 г порошка, предпочтительнее от примерно 1 г до примерно 50 г порошка, еще предпочтительнее от примерно 1 г до примерно 10 г порошка и особенно предпочтительнее примерно 3 г порошка.

В другом воплощении просеянный порошок, полученный способом по изобретению, упаковывают в многодозовый контейнер, включающий, например, от примерно 10 г до примерно 500 г порошка, предпочтительно от примерно 20 г до примерно 200 г, предпочтительнее от примерно 30 г до примерно 100 г порошка, и наиболее предпочтительно примерно 50 г порошка.

Необязательно способ по изобретению может включать дополнительную стадию вторичной упаковки первичной упаковки для просеянного порошка, полученного способом по изобретению.

В предпочтительном воплощении указанные однодозовые контейнеры, содержащие просеянный порошок, упаковывают в коробку. В частности, коробка может содержать, например, от 3 до 31 однодозового контейнера, предпочтительно от 5 до 21 однодозового контейнера и предпочтительнее от 7 до 14 однодозовых контейнеров.

В другом воплощении многодозовый контейнер, содержащий просеянный порошок, упаковывают вторично в коробку, необязательно в сопровождении дозатора, например, ложки, для взятия определенного количества порошка, предпочтительно от примерно 1 мг до примерно 30 мг порошка, предпочтительно от примерно 2 мг до примерно 20 мг порошка и наиболее предпочтительно от примерно 3 до примерно 12 мг порошка. В частности, дозатор может быть сделан для возможности взятия примерно 3 г, примерно 6 г, примерно 9 г, примерно 12 г, примерно 15 г и/или примерно 18 г порошка.

Молекулярный комплекс.

Амоксициллин является антибиотиком, чувствительным к  $\beta$ -лактамазам.  $\beta$ -Лактамазы, которые продуцируются амоксициллинрезистентными бактериями, узнают и инактивируют  $\beta$ -лактамный цикл амоксициллина. Когда его помещают в раствор, предпочтительно в водный растворитель, амоксициллин может временно образовать комплекс из двух молекул. Образование таких комплексов является очень кратковременным для того, чтобы иметь какое-либо защитное действие против  $\beta$ -лактамаз. Однако когда фармацевтический препарат по изобретению помещают в раствор, образуются устойчивые комплексы амоксициллина, включающие по меньшей мере три молекулы амоксициллина, и защищают антибиотик от действия  $\beta$ -лактамаз. Образование таких комплексов также можно получить, помещая амоксициллин в раствор в присутствии цинеола.

Таким образом, в последнем аспекте изобретение также относится к молекулярному комплексу, включающему более двух молекул амоксициллина, образующих линейную структуру или цикл и взаимодействующих друг с другом через нековалентные связи.

Предпочтительно молекулярный комплекс по изобретению образуется только из молекул амоксициллина.

Молекулярный комплекс по изобретению образуется из по меньшей мере трех молекул амоксициллина, предпочтительно из трех-шести молекул амоксициллина, предпочтительнее из трех-четырех молекул амоксициллина и наиболее предпочтительно из четырех молекул амоксициллина.

Молекулы амоксициллина молекулярного комплекса по изобретению могут образовывать линейную структуру или цикл. Предпочтительно они образуют цикл, так что каждая молекула амоксициллина взаимодействует с двумя другими молекулами амоксициллина.

В отдельном воплощении молекулы амоксициллина могут свободно переходить от образования линейной структуры к образованию циклического комплекса путем разрыва или образования нековалентных связей.

Молекулярный комплекс по изобретению можно получить, помещая амоксициллин в раствор в присутствии цинеола в водном растворителе. Предпочтительно молекулярный комплекс по изобретению получают, помещая амоксициллин в раствор в присутствии цинеола в водном растворителе в отсутствие детергента.

В отдельном воплощении молекулярный комплекс по изобретению получают, помещая фармацевтический препарат по изобретению в раствор в водном растворителе.

Предпочтительно молекулы амоксициллина молекулярного комплекса по изобретению не распознаются  $\beta$ -лактамазами. Таким образом, молекулярный комплекс по изобретению можно использовать при лечении от бактерий, рассматриваемых как амоксициллинорезистентные.

В отдельном воплощении молекулярный комплекс по изобретению можно получить в водной среде, когда массовое отношение амоксициллина к цинеолу составляет от примерно 0,01 до примерно 1000, предпочтительно от примерно 0,1 до примерно 100, предпочтительнее от примерно 1 до примерно 10 и наиболее предпочтительно, когда массовое отношение амоксициллина к цинеолу составляет примерно 5.

Настоящее изобретение также относится к применению молекулярного комплекса по изобретению в качестве лекарственного средства. Изобретение также относится к молекулярному комплексу по изобретению для применения при лечении инфекционной патологии у индивидуума. Изобретение также

относится к молекулярному комплексу по изобретению для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения инфекционной патологии. Изобретение также относится к способу лечения, включающему введение терапевтически эффективного количества молекулярного комплекса по изобретению индивидууму, нуждающемуся в этом, в частности, индивидууму, страдающему от инфекционной патологии.

Воплощения, описанные для препарата или комбинации по изобретению, также принимают в расчет в данном аспекте.

Все ссылки, цитированные в настоящей заявке на патент, включая журнальные статьи или обзоры, опубликованные заявки на патент, выданные патенты или любые другие ссылки, полностью включены в настоящее описание в качестве ссылок, которые все включают результаты, таблицы, фигуры и тексты, представленные в указанных ссылках.

Хотя между терминами "включающий", "имеющий", "содержащий" и "состоящий из" имеются некоторые различия, они могут заменять друг друга во всем описании изобретения.

Другие характеристики и преимущества изобретения станут более ясными при чтении примеров, которые следуют далее, которые приводятся как пояснения, не являющиеся ограничениями.

### Примеры

Пример 1. Исследование *in vitro* антибактериальной активности комбинации амоксициллина и цинеола.

Материалы и методы.

Биологические материалы, культуральная среда и антимикробные средства.

Шесть штаммов, испытываемых в этом исследовании, являются очищенными изолятами, идентифицированными в бактериологической лаборатории Университетского образовательного клинического центра Hassan II (CHU, Fes, Morocco). Три из шести испытываемых бактериальных штаммов представляют собой штаммы BSBL *Escherichia coli* (P956, P933 и P7847), и другие три испытываемых бактериальных штамма представляют собой штаммы BSBL *Klebsiella pneumoniae* (H1878, H2001 и H1893).

Для каждого выполняемого испытания получают прекультуры бактериальных штаммов (замороженных заблаговременно при  $-20^{\circ}\text{C}$ ) в течение 24 ч при  $37^{\circ}\text{C}$ . Из этих прекультур получают бактериальные инокулы, содержащие  $2 \times 10^7$  КОЕ (колониеобразующие единицы), регулируя оптическую плотность при 540 нм.

Жидкие и агаровые Мюллера-Хинтона (МН) культуральные среды поставляют ВЮКАР (Франция). Первые используют для выращивания штаммов, и вторые с добавлением 20% (об./об.) глицерина используют для хранения штаммов. Две среды получают согласно инструкциям поставщиков.

Амоксициллин (АМХ) и цинеол поставляют Sigma Aldrich (Франция). Исходный раствор АМХ (400 мкг/мл) получают после растворения 40 мг антибиотика в 100 мл стерильной дистиллированной воды. Из этого исходного раствора выполняют серийные разведения. Цинеол в используемых концентрациях получают, эмульгируя чистый цинеол в 0,2% (об./об.) агар-агаре согласно методу, описанному в Remmal A. et al. (J. Essent. Oil. Res. [Book], 1993, 5: pages 1179-1184).

Оценка процента ингибирования комбинации АМХ с цинеолом. Парциальные ингибирующие концентрации (PIC) представляют собой концентрации антибактериальных средств, которые ингибируют рост заданного процента (90%, 75%, 50%, 40%...) исследуемой бактериальной популяции. PIC АМХ и цинеола в отношении шести исследуемых бактериальных штаммов определяют методом микроразведений в микропланшете, основанном на мониторинге бактериального роста путем измерения оптической плотности (Casey J.T. et al., J. Microbiol. Meth. [Book], 2004, 58: pages 327- 334; Patton T. et al., J. Microbiol. Meth. [Book], 2006, 64: pages 84- 95).

Используют 96-луночные стерильные микропланшеты с U-образными лунками емкостью 200 мкл. Для каждого микропланшета получают два контрольных ряда:

ряд, содержащий 200 мкл жидкой среды МН (контроль стерильности и отрицательный контроль);

ряд, содержащий 150 мкл жидкой среды МН и 50 мкл бактериального инокула при  $2 \times 10^7$  КОЕ/мл (положительный контроль).

Для АМХ и цинеола получают два ряда, содержащие 100 мкл жидкой среды МН, 50 мкл бактериального инокула при  $2 \times 10^7$  КОЕ/мл и 50 мкл антимикробных средств в понижающихся концентрациях. Используемыми концентрациями АМХ являются 50-25-12,5-6,25-3,1-1,6-0,8-0,4-0,20-0,10-0,05-0,025 мкг/мл. Используемыми концентрациями цинеола являются 100-50-25-12,5-6,25-3,1-1,6-0,8-0,4-0,20-0,10-0,05 мкл/мл. Оптическую плотность (OD) определяют при 540 нм с использованием спектрофотометра для прочтения планшетов (Versamax, Molecular Devices, USA). OD измеряют в момент времени  $t = 0$  и через 22 ч после инкубации при  $30^{\circ}\text{C}$ . Процент ингибирования антимикробных средств в отношении каждого из шести штаммов вычисляют согласно Casey J.T. et al. (J. Microbiol. Meth. [Book], 2004, 58: pages 327- 334) по следующей формуле:

$$\% \text{ ингибирования} = \frac{\text{OD}_{T22} - \text{OD}_{T0}}{\text{OD}_{C22} - \text{OD}_{C0}} \times 100,$$

где  $\text{OD}_{T0}$  = OD тестовой лунки в момент времени  $t = 0$ ,  $\text{OD}_{T22}$  = OD тестовой лунки после 22 ч инку-

бации,  $OD_{C0} = OD$  лунки положительного контроля в момент времени  $t = 0$ ,  $OD_{C22} = OD$  лунки положительного контроля после 22 ч инкубации.

После определения РИС АМХ и одного цинеола оценивают антибактериальную способность комбинации АМХ и цинеола. Используют тот же метод микроразведений в микропланшете. Комбинации АМХ-цинеол получают в стерильных пробирках как показано далее:

АМХ 50% РИС + цинеол 40% РИС;  
 АМХ 50% РИС + цинеол 30% РИС;  
 АМХ 50% РИС + цинеол 20% РИС;  
 АМХ 25% РИС + цинеол 40% РИС;  
 АМХ 25% РИС + цинеол 30% РИС;  
 АМХ 25% РИС + цинеол 20% РИС.

Индекс фракционной ингибирующей концентрации (индекс ФИК), выражающий степень синергизма комбинации АМХ-цинеол, вычисляют согласно следующей формуле (Odds F.C. et al., J. Antimicrob. Chemoth. [Book], 2003, 52: page 1):

$$\text{Индекс ФИК} = \frac{\text{РИС}_{\text{АМХ+цинеол}}}{\text{РИС}_{\text{один АМХ}}} \cdot \frac{\text{РИС}_{\text{АМХ+цинеол}}}{\text{РИС}_{\text{один цинеол}}}$$

Комбинацию АМХ-цинеол считают синергетической, когда индекс ФИК  $\leq 0,5$ ; аддитивной, когда  $0,5 < \text{индекс ФИК} \leq 1$ ; индифферентной, когда  $1 < \text{индекс ФИК} < 2$ ; антагонистической, когда индекс ФИК  $> 2$ .

Результаты.

Определение РИС амоксициллина и цинеола.

Антибактериальная активность АМХ в отношении трех штаммов *E. coli* и трех штаммов *K. pneumoniae* является сравнимой (см. табл. 1). Минимальные ингибирующие концентрации (МИС, минимальная концентрация, позволяющая получить 100% ингибирования) имеют порядок 50 мкг/мл ( $p > 0,05$ ). Цинеол также имеет сравнимую активность в отношении трех штаммов *E. coli* и трех штаммов *K. pneumoniae* (см. табл. 2). МИС имеют порядок 100 мкл/мл ( $p > 0,05$ ).

Таблица 1

Парциальные ингибирующие концентрации амоксициллина

Штаммы	50% РИС (мкг/мл)	25% РИС (мкг/мл)
<i>Escherichia coli</i>		
P956	1,1±0,25	0,7±0,14
P933	1,3±0,24	0,5±0,10
P7847	1,5±0,13	0,8±0,17
<i>Klebsiella pneumoniae</i>		
H1878	1,6±0,17	0,9±0,09
H2001	1,3±0,12	0,6±0,14
H1893	1,7±0,09	0,8±0,12

Таблица 2

Парциальные ингибирующие концентрации цинеола

Штаммы	40% РИС (мкл/мл)	30% РИС (мкл/мл)	20% РИС (мкл/мл)
<i>Escherichia coli</i>			
P956	6,2±0,20	2,6±0,12	1,2±0,16
P933	6,8±0,14	2,3±0,09	1,3±0,24
P7847	6,5±0,10	2,7±0,12	1,2±0,11
<i>Klebsiella pneumoniae</i>			
H1878	7,1±0,12	2,9±0,12	0,4±0,12
H2001	6,9±0,12	3,1±0,10	0,7±0,09
H1893	6,8±0,09	2,7±0,09	0,6±0,12

Оценка процента ингибирования комбинации амоксициллина и цинеола.

Комбинация АМХ и цинеола дает более высокий процент ингибирования, чем процент от сложения двух величин (см. табл. 3 и 4). Конкретно, 50% РИС АМХ (1,1-1,7 мкг/мл) в комбинации с 40% РИС цинеола (6,2-7,1 мкл/мл) дает 100% ингибирование роста всех испытываемых штаммов.

Таблица 3

Процент ингибирования комбинаций АМХ (50% РИС) с цинеолом  
(40% РИС, 30% РИС and 20% РИС)

Штаммы	АМХ + цинеол 50% РИС + 40% РИС	АМХ + цинеол 50% РИС + 30% РИС	АМХ + цинеол 50% + РИС 20% РИС
<i>Escherichia coli</i>			
P956	100,0±0,0	92,5±0,56	80,4±0,69
P933	100,0±0,0	95,2±0,75	81,5±0,59
P7847	100,0±0,0	90,8±1,29	79,4±0,47
<i>Klebsiella pneumoniae</i>			
H1878	100,0±0,0	90,2±0,68	82,8±0,94
H2001	100,0±0,0	93,7±0,80	81,2±0,46
H1893	100,0±0,0	90,5±0,25	85,2±0,41

Таблица 4

Процент ингибирования комбинаций АМХ (25% ИС) с цинеолом  
(40% РИС, 30% РИС and 20% РИС)

Штаммы	АМХ + цинеол 25% РИС + 40% РИС	АМХ + цинеол 25% РИС + 30% РИС	АМХ + цинеол 25% РИС + 20% РИС
<i>Escherichia coli</i>			
P956	72,0±0,38	62,1±0,22	55,3±0,75
P933	73,1±0,45	59,4±0,32	51,2±0,48
P7847	70,1±0,46	63,3±0,36	53,4±0,60
<i>Klebsiella pneumoniae</i>			
H1878	74,4±0,28	61,2±0,26	56,3±0,38
H2001	72,4±0,25	60,2±0,77	53,9±0,67
H1893	71,1±0,29	64,4±0,34	52,6±0,35

Сильный синергизм подтверждают вычислением индексов фракций (индексов ФИК, см. табл. 5) для МИС амоксициллина и цинеола. Для шести испытываемых бактериальных штаммов они меняются от 0,08 до 0,10. Такие результаты - меньше 0,5 являются свидетельством сильного синергизма между амоксициллином и цинеолом.

Таблица 5

Индекс ФИК комбинации амоксициллина и цинеола

Штаммы	100% МИС		Индекс ФИК	Результат
	Один	Комбинир.		
<i>E. coli</i> P956	50-100	1,1-6,2	0,08	Синергизм
<i>E. coli</i> P933	50-100	1,3-6,8	0,09	Синергизм
<i>E. coli</i> P7847	50-100	1,5-6,5	0,10	Синергизм
<i>K. pneumoniae</i> H1878	50-100	1,6-7,1	0,10	Синергизм
<i>K. pneumoniae</i> H2001	50-100	1,3-6,9	0,10	Синергизм
<i>K. pneumoniae</i> H1893	50-100	1,7-6,8	0,10	Синергизм

Обсуждение.

Полученные результаты ясно показывают, что испытываемые штаммы, которые являются высоко резистентными к АМХ, становятся чувствительными к минимальным концентрациям АМХ, когда АМХ комбинируют с цинеолом. Так, 100% ингибирование роста всех испытываемых бактериальных штаммов получают с комбинацией АМХ-цинеол (50% ИС + 40% ИС). Такая комбинация позволяет получить антибактериальную способность, схожую со способностью одного АМХ или одного цинеола, в концентрациях, значительно меньших МИС АМХ или цинеола. Конкретно, при сравнении концентрации, используемые для 100% ингибирования, отмечается, что концентрация АМХ, используемого в комбинации с цинеолом, в 25 раз меньше, чем концентрация одного АМХ, а концентрация цинеола, используемого в комбинации с АМХ, в 15 раз меньше, чем концентрация одного цинеола.

Бактерицидная активность такой комбинации АМХ и цинеола является результатом сильного синергетического действия, показанного путем вычисления фракционного индекса (индекс меньше или

равен 0,1).

Эти испытания в целом показывают эффективность комбинации АМХ и цинеола против BSBL-резистентных бактерий и ее ценность в борьбе за сдерживание бактериальной резистентности.

Пример 2. Исследование *in vitro* действия цинеола на ингибирование амоксициллина β-лактамазами.

Это исследование основано на испытании с ферментами, причем сначала АМХ в комбинации с цинеолом приводят в контакт с β-лактамазами. Затем антибактериальную активность этого антибиотика проверяют на АМХ-чувствительном штамме *Escherichia coli*.

Материалы и методы.

Биологические материалы, культуральная среда и антимикробные средства.

Амоксициллинчувствительный штамм *Escherichia coli* (АТСС 8739) предоставлен Национальным институтом гигиены (INH-Rabat).

Для каждого выполняемого испытания получают прекультуры этого штамма *E. coli* в течение 24 ч при 37°C (замороженного заблаговременно при -20°C). Из этих прекультур получают бактериальные инокулюмы в  $3,3 \times 10^6$  КОЕ/мл, регулируя оптическую плотность при 540 нм.

Жидкие и агаровые Мюллера-Хинтона культуральные среды поставляет ВЮКАР (Франция). Состав этой среды описан ранее. Две среды получают согласно инструкциям поставщика.

Диски с антибиотиками (диаметр Ø=6 мм) используют для испытания с ферментами в агаровой среде (АМХ: амоксициллин, и АМС: амоксициллин + клавулановая кислота). Их поставляет Национальный институт гигиены (INH-Rabat). АМХ, используемый для испытания с ферментом в жидкой среде, поставляет Sigma Aldrich (Франция).

Цинеол поставляет Sigma Aldrich (Франция). Его подготовку выполняют, эмульгируя в 0,2% (об./об.) агар-агаре согласно способу, описанному в Remmal et al. (J. Essent. Oil. Res. [Book], 1993, 5: pages 1179-1184).

Порошок β-лактамазы поставляет Sigma Aldrich (Франция). Его растворяют согласно инструкциям поставщика, до 10 мг/мл в 0,1 М трис-НСl при pH 7, содержащем 0,1% желатина. Подготовленную таким образом β-лактамазу (0,03 Е/мл) хранят при температуре от 2 до 8°C.

Протокол эксперимента в агаровой среде.

В агаровой среде инфра-ингибирующую концентрацию цинеола (наивысшую концентрацию, в случае которой цинеол не вызывает какого-либо ингибирования) определяют методом микроразведений, описанным ранее. Это концентрация порядка 0,002 мкл/мл.

Исходя из 24 ч чувствительной прекультуры *E. coli*, восемь чашек Петри с агаровой МН средой инокулируют путем поверхностного посева. Шесть контрольных чашек и две тестовые чашки готовят как описано далее.

Чашки 1 и 2 соответствуют контролю чувствительности штамма к антибиотикам.

Контроль 1: три диска с одним АМХ при 20 мкг/мл кладут в асептических условиях на поверхность чашки №1.

Контроль 2: три диска с одним АМХ при 30 мкг/мл кладут в асептических условиях на поверхность чашки №2.

Чашки 3 и 4 соответствуют контролю активности β-лактамазы в отношении антибиотиков.

Контроль 3: три диска с АМХ при 20 мкг/мл кладут в асептических условиях на поверхность чашки №3. На поверхность каждого из этих трех дисков добавляют 10 мкл β-лактамазы при 0,03 Е/мл.

Контроль 4: три диска с АМХ при 30 мкг/мл кладут в асептических условиях на поверхность чашки №4. На поверхность каждого из этих трех дисков добавляют 10 мкл β-лактамазы при 0,03 Е/мл.

Чашки 5 и 6 соответствуют контролю антибактериальной активности антибиотиков в комбинации с цинеолом (инфра-ингибирующая концентрация).

Контроль 5: три диска с АМХ при 20 мкг/мл кладут в асептических условиях на поверхность чашки №5. На поверхность каждого из этих трех дисков добавляют 10 мкл цинеола при 0,002 мкл/мл.

Контроль 6: три диска с АМХ при 30 мкг/мл кладут в асептических условиях на поверхность чашки №5. На поверхность каждого из этих трех дисков добавляют 10 мкл цинеола при 0,002 мкл/мл.

Чашки 7 и 8 соответствуют проверке действия цинеола на ингибирование амоксициллина β-лактамазами.

Тест 1: три диска с АМХ при 20 мкг/мл кладут в асептических условиях на поверхность чашки №7. На поверхность каждого из этих трех дисков добавляют 10 мкл β-лактамазы при 0,03 Е/мл и 10 мкл цинеола при 0,002 мкл/мл.

Тест 2: три диска с АМХ при 30 мкг/мл кладут в асептических условиях на поверхность чашки №7. На поверхность каждого из этих трех дисков добавляют 10 мкл β-лактамазы при 0,03 Е/мл и 10 мкл цинеола при 0,002 мкл/мл.

После инкубации восьми чашек Петри в течение 18 ч при 37°C измеряют диаметры зон ингибирования.

Протокол эксперимента в жидкой среде МІС АМХ при 100% в отношении чувствительного штамма *Escherichia coli*, определенная методом микроразведений, описанным ранее, составляет величину порядка 6 мкг/мл.

Исходя из 24 ч прекультуры *E. coli*, получают инокулюм с  $3,3 \times 10^6$  КОЕ/мл, регулируя оптическую плотность при 540 нм.

Пять контрольных пробирок и одну тестовую пробирку готовят так, как описано в табл/ 6 (см. ниже).

Пробирка №1 соответствует контролю стерильности среды. Пробирка №2 соответствует положительному контролю жизнеспособности бактериального штамма. Пробирка №3 соответствует контролю чувствительности штамма к АМХ. Пробирка №4 соответствует контролю отсутствия ингибирования бактериального роста минимальной концентрацией цинеола. Пробирка №5 соответствует контролю разрушения АМХ в присутствии Р-лактамазы. Пробирка №6 соответствует проверке действия цинеола на ингибирование АМХ β-лактамазами.

Таблица 6

Пробирки	Жидкая среда МН	Бактериальный инокулюм ( $3,3 \times 10^6$ КОЕ/мл)	АМХ (6 мкг/мл)	Цинеол (0,002 мкл/мл)	β-Лактамаза (0,03 Е/мл)
Пробирка №1	1000 мкл	—	—	—	—
Пробирка №2	970 мкл	30 мкл	—	—	—
Пробирка №3	940 мкл	30 мкл	30 мкл	—	—
Пробирка №4	940 мкл	30 мкл	—	30 мкл	—
Пробирка №5	930 мкл	30 мкл	30 мкл	—	10 мкл
Пробирка №6	900 мкл	30 мкл	30 мкл	30 мкл	10 мкл

OD измеряют в момент времени  $t = 0$  и после 22 ч инкубации при 30°C. Затем вычисляют процент ингибирования согласно формуле, описанной ранее:

$$\% \text{ ингибирования} = \frac{OD_{T22} - OD_{T0}}{OD_{C22} - OD_{C0}} \times 100$$

где  $OD_{T0}$  = OD в тестовой пробирке в момент времени  $t = 0$ ,  $OD_{T22}$  = OD в тестовой пробирке после 22 ч инкубации,  $OD_{C0}$  = OD в пробирке положительного контроля в момент времени  $t = 0$ ,  $OD_{C22}$  = OD в пробирке положительного контроля после 22 ч инкубации.

Результаты.

В агаровой среде (см. табл. 7 ниже).

Таблица 7

Диаметры зон ингибирования (в мм) чувствительной *Escherichia coli*

Обработка	Диаметры зон ингибирования (мм)*	Обработка	Диаметры зон ингибирования (мм)*
Контроль 1: один АМХ	15 ± 1,0	Контроль 2: один АМС	16 ± 0,4
Контроль 3: АМХ + β-лактамаза	6 ± 0,0	Контроль 4: АМС + β-лактамаза	13 ± 0,5
Контроль 5: АМХ + цинеол	17 ± 0,3	Контроль 6: АМС + цинеол	18 ± 0,9
Тест 1: АМХ + β-лактамаза + цинеол	12 ± 1,0	Тест 2: АМС + β-лактамаза + цинеол	15 ± 0,9

\* Среднее из трех величин зоны ингибирования. Измерения диаметров зон ингибирования показывают, что используемый штамм *E. coli* действительно чувствителен к АМХ (20 мкг) и к комбинации АМХ и клавулановой кислоты (АМС 30 мкг) с диаметрами зон ингибирования 15 и 16 мм соответственно;

добавление цинеола в инфра-ингибирующей концентрации (0,002 мкл/мл) несколько увеличивает размер зон ингибирования - до 17 мм для АМХ (20 мкг) и 18 мм для (АМС 30 мкг);

добавление β-лактамаз (0,03 Е/мл) устраняет зону ингибирования АМХ (20 мкг) (диаметр диска составляет 6 мм) и уменьшает зону ингибирования АМС (30 мкг) до примерно 13 мм;

добавление β-лактамаз (0,03 Е/мл) и цинеола (0,002 мкл/мл) значительно снижает ингибирование, вызванное β-лактамазами, с диаметрами зоны порядка 12 мм для АМХ (20 мкг) и 15 мм для АМС (30 мкг)

В жидкой среде (см. табл. 8 ниже)

Таблица 8

Процент ингибирования роста чувствительного штамма *Escherichia coli*

Обработка	% ингибирования
Контроль 4: один цинеол	0% ± 0,0
Контроль 3: один АМХ	100% ± 0,0
Контроль 5: АМХ + β-лактамаза	0% ± 0,0
Тест 1: АМХ + β-лактамаза + цинеол	83,4% ± 1,1

Табл. 8 показывает, что используемая концентрация цинеола (0,002 мкл/мл) действительно является инфра-ингибирующей, отсутствует ингибирование роста (контроль 4);

в присутствии β-лактамаз (0,03 Е/мл) процент ингибирования роста чувствительного штамма АМХ (6 мкг/мл) равен нулю (контроль 5);

в присутствии β-лактамазы (0,03 Е/мл) и цинеола (0,002 мкл/мл) процент ингибирования роста чувствительного штамма АМХ (6 мкг/мл) составляет порядка 83,4% (тест 1).

Обсуждение.

Исследование, выполненное на агаровой среде, позволило показать описанное далее.

В присутствии цинеола в инфра-ингибирующей концентрации антибактериальная активность АМХ и АМС улучшается (диаметры зон ингибирования больше диаметров, полученных с одними антибиотиками). Таким образом, активность АМХ и АМС возрастает в присутствии цинеола (в инфра-ингибирующей концентрации).

В присутствии β-лактамаз ингибирование, вызываемое АМХ (20 мкг), равно нулю, и ингибирование, вызываемое АМС (30 мкг), значительно уменьшается. Это происходит из-за гидролиза β-лактамного цикла амоксициллина. β-Лактамаза ингибируется клавулановой кислотой только частично.

В присутствии β-лактамаз и цинеола антибактериальная активность АМХ и АМС возрастает (полученные диаметры зон ингибирования сравнимы с диаметрами, полученными с одним антибиотиком). Постольку поскольку цинеол используют в инфра-ингибирующей концентрации, возрастание антибактериальной активности можно объяснить пониженной действенностью β-лактамаз в отношении амоксициллина в присутствии цинеола.

Исследование, выполненное в жидкой среде, позволило показать описанное далее.

В присутствии β-лактамазы АМХ полностью утрачивает свою антибактериальную активности за счет гидролиза β-лактамного цикла.

В присутствии β-лактамаз и цинеола процент ингибирования АМХ составляет порядка 83,4%. Эти результаты показывают, что в присутствии цинеола в инфра-ингибирующей концентрации АМХ приобретает защиту против β-лактамазы, которая более не управляет поддержанием его активности. Таким образом, антибактериальная активность АМХ сохраняется.

Эти результаты в целом показывают, что амоксициллин в комбинации с цинеолом только умеренно чувствителен к β-лактамазам. Без связи с какой-либо теорией, это может иметь место из-за образования комплексов молекулами амоксициллина в присутствии цинеола, которое препятствует β-лактамазам атаковать β-лактамный цикл АМХ.

Пример 3. Исследование антибактериальной активности кроличьей сыворотки, обработанной комбинацией амоксициллина, клавулановой кислоты и цинеола

Материалы и методы.

Биологические материалы, культуральная среда и антимикробные средства.

Мультирезистентный BSBL бактериальный штамм *Escherichia coli* предоставлен Национальным институтом гигиены (INH-Rabat). С использованием бактериального штамма (замороженного заблаговременно при -20°C) при 37°C получают 24 ч прекультуры. С использованием этих прекультур получают бактериальные инокулюмы в  $2 \times 10^7$  КОЕ/мл, регулируя оптическую плотность при 540 нм.

Жидкие и агаровые Мюллера-Хинтона (МН) среды поставляют BIOKAR (Франция). Состав этих сред описан ранее. Две среды получают согласно инструкциям поставщика.

Шесть кроликов, используемых в этом исследовании, являются самками новозеландских кроликов, поставляемых специалистом по их разведению. Кролики имеют возраст 70-75 дней и весят примерно 2 кг. Их произвольно делят на две группы по три кролика и кормят ad libitum промышленным кормом типа для откорма.

Протокол эксперимента.

Кролики из первой группа получают одну дозу АМС, включающую 1,5 г амоксициллина и 186,5 мг клавулановой кислоты. Кролики из второй группа получают одну дозу АМС в комбинации с цинеолом, включающую 1,5 г амоксициллина, 186,5 мг клавулановой кислоты и 300 мг цинеола.

Растворы для двух обработок, восстановленные дистиллированной водой, вводят кроликам энтерально через трубку для кормления.

После введения лекарства кроликов иммобилизуют, ограничивая движение с использованием подходящего устройства. Их уши подвергают воздействию инфракрасной лампы с тем, чтобы расширить краевую и центральную вены уха. Затем из центральной вены уха берут образец крови в 0,5 мл в момент времени  $T = 0$  ( $T_0$ ) (перед введением), в момент времени  $T_1$  (через один час), в момент времени  $T_2$  (через два часа), в момент времени  $T_3$  (через три часа) и в момент времени  $T_6$  (через шесть часов).

Используют метод микроразведений, описанный ранее, для определения процента ингибирования образцов сыворотки.

Используют 96-луночные стерильные микропланшеты с U-образными лунками емкостью 200 мкл. Отрицательный контроль состоит из 200 мкл жидкой среды МН, и положительный контроль состоит из 150 мкл жидкой среды МН и 50 мкл бактериального инокулюма при  $2 \times 10^7$  КОЕ/мл. Для каждого образца сыворотки, собранного в заданное время, готовят две лунки, причем каждая содержит 100 мкл жидкой среды МН, 50 мкл бактериального инокулюма при  $2 \times 10^7$  КОЕ/мл и 50 мкл сыворотки.

Для каждого образца регистрируют OD при  $t = 0$  и после инокуляции микропланшетов в течение 22 ч при  $30^\circ\text{C}$ . Процент ингибирования различных образцов сыворотки вычисляют согласно формуле, описанной ранее:

$$\% \text{ ингибирования} = \frac{\text{OD}_{T_{22}} - \text{OD}_{T_0}}{\text{OD}_{C_{22}} - \text{OD}_{C_0}} \times 100,$$

где  $\text{OD}_{T_0}$  = OD тестовой лунки в момент времени  $t = 0$ ,  $\text{OD}_{T_{22}}$  = OD тестовой лунки после 22 ч инкубации,  $\text{OD}_{C_0}$  = OD лунки положительного контроля в момент времени  $t = 0$ ,  $\text{OD}_{C_{22}}$  = OD лунки положительного контроля после 22 ч инкубации.

Результаты.

Фиг. 1 показывает мониторинг процента ингибирования бактериального роста со временем образцами сыворотки из группы кроликов, обработанных одним АМС (комбинация амоксициллина/клавулановая кислота), и из группы кроликов, обработанных АМС, усиленного цинеолом.

Перед введением лекарства (время  $T_0$ ) антибактериальная активность образцов сыворотки кроликов из двух групп фактически равна нулю. Через час после введения лекарства ( $T_1$ ) ингибирование, вызванное сывороткой кроликов, обработанных одним АМС, составляет порядка  $40 \pm 1,2\%$ , в то время как вызванное сывороткой кроликов, обработанных АМС и цинеолом, составляет порядка  $47 \pm 2,1\%$ . Через 2 ч после обработки процент ингибирования составляет  $50 \pm 2,5\%$  для сывороток кроликов, обработанных одним АМС, и  $54 \pm 2,9\%$  для сывороток кроликов, обработанных АМС, усиленным цинеолом. Через 3 ч после обработки процент ингибирования опускается до  $41 \pm 3,2\%$  для кроликов, обработанных одним АМС, и до  $48 \pm 1,6\%$  для кроликов, обработанных АМС, усиленным цинеолом. Наконец, через шесть часов после обработки процент ингибирования падает до  $16 \pm 1,3\%$  для сывороток кроликов, обработанных одним АМС, в то время как процент для кроликов, обработанных АМС, усиленным цинеолом, все еще составляет порядка  $44 \pm 1,5\%$ .

Таким образом, процент ингибирования, полученный с образцами сыворотки от кроликов первой группы, обработанных комбинацией амоксициллина, клавулановой кислоты и цинеола, существенно выше, чем процент ингибирования, полученный с образцами сыворотки от кроликов эталонной группы, обработанных комбинацией амоксициллина и клавулановой кислоты ( $p < 0,05$ ).

Пример 4. Разработка галенового препарата состава, включающего амоксициллин, клавулановую кислоту и цинеол.

Материалы и методы.

Все используемые исходные материалы, активные элементы и эксципиенты имеют фармацевтическую категорию.

Этот препарат характеризуется присутствием цинеола, который является летучим активным элементом. Испытывают некоторые эксципиенты или комбинации эксципиентов, имеющих адсорбционные свойства, для стабилизации этого летучего соединения (см. табл. 9 ниже).

Способ, проверенный для формы 8 (арахисовое масло), состоит во включении стадии смачивания гранулы, полученной из смеси других активных элементов амоксициллина и клавулановой кислоты и эксципиентов, с масляной фазой, включающей цинеол. За стадией смачивания может следовать стадия лубрикации, смешивания и просеивания.

Таблица 9

## Композиция адсорбентов в испытываемых препаратах

Адсорбенты	Испытываемые препараты							
	Форма 1	Форма 2	Форма 3	Форма 4	Форма 5	Форма 6	Форма 7	Форма 8
Левиллит	√		√	√				
Тиксозил		√		√				
Тальк			√					
Аэросил			√	√				
Диметикон-силоид					√			
Силоид						√		
Starcap							√	
Арахисовое масло								√

Все исходные материалы просеивают перед смешиванием на грохотах FREWITT с различными номерами сит.

Смешивание исходных материалов выполняют в смесителе HOBART.

Упаковку в пакетики выполняют с использованием пакетонаполнителя MARCHESINI.

Температура и относительная влажность в производственном помещении составляют соответственно порядка  $<20^{\circ}\text{C}$  и  $<15\%$ .

Смачивающий раствор, полученный для процесса стабилизации цинеола, получают в закрытой камере для того, чтобы избежать испарения.

Для каждой испытываемой формы выполняют полный контроль качества, включая дозировку трех активных элементов (амоксициллина, клавулановой кислоты и цинеола):

для конечной смеси по окончании изготовления (десять точек отбора проб) в момент времени  $T_0$  и после 24 ч, 48 ч и 72 ч выдержки при температуре  $<20^{\circ}\text{C}$  и при влажности окружающей среды  $<15\%$ ;

для пакетика по окончании наполнения (десять точек отбора проб). Содержание активных элементов (%) от 95% до 105% считают приемлемым.

Гомогенность смеси проверяют, вычисляя коэффициенты вариации (CV%) содержания отдельных веществ, полученные для десяти точек отбора проб. Коэффициент вариации меньше или равный 2% считают приемлемым.

Результаты.

Среднее содержание амоксициллина и клавулановой кислоты является приемлемым для всех испытываемых форм (формы 1-8). Что касается цинеола (см. таблицу 10 ниже), то формы 1-7 показывают, в конечной смеси, содержание цинеола менее 95%, причем это содержание дополнительно существенно снижается после 24 ч, 48 ч и 72 ч выдержки при температуре  $<20^{\circ}\text{C}$  и при влажности окружающей среды  $<15\%$ .

Однако форма 8 (арахисовое масло) позволяет стабилизировать цинеол. Конкретно содержание цинеола, присутствующего в этой форме, составляет в конечной смеси от 95% до 105% и сохраняется в этом интервале после 24 ч, 48 ч и 72 ч выдержки при температуре  $<20^{\circ}\text{C}$  и при влажности окружающей среды  $<15\%$ .

Гомогенность конечной смеси и в пакетиках также приемлема для композиции 8, причем величины коэффициентов вариации (CV%) содержания не превышают 2%.

Таблица 10

Содержание цинеола. (%) как функция различных испытываемых адсорбентов

Тесты на годность	Содержание цинеола (%) / Коэффициент вариации (%)				
	Конечная смесь	Пакетик/по наполнени и	Устойчивость конечной смеси		
			Через 24 час	Через 48 час	Через 72 час
Форма 1	81,9% / 0,9%	69,8% / 1,5%	75,2% / 1,7%	62,2% / 0,9%	57,8% / 0,7%
Форма 2	90,9% / 1,7%	75,6% / 1,1%	81,0% / 1,5%	70,4% / 1,3%	62,0% / 1,5%
Форма 3	89,0% / 0,9%	72,3% / 1,6%	74,2% / 1,3%	70,1% / 1,1%	59,3% / 1,6%
Форма 4	94,1% / 0,6%	92,1% / 0,8%	86,3% / 1,3%	80,7% / 1,8%	72,5% / 1,3%
Форма 5	75,9% / 1,6%	72,6% / 1,2%	60,8% / 1,0%	55,7% / 1,6%	50,8% / 1,1%
Форма 6	90,9% / 1,3%	86,2% / 1,3%	84,2% / 1,5%	77,2% / 1,2%	70,3% / 1,7%
Форма 7	93,9% / 0,9%	91,6% / 0,7%	88,1% / 1,6%	80,3% / 1,4%	74,2% / 1,5%
Форма 8	102,3% / 0,8%	102,1%/1,2%	102,1%/1,0%	101,8%/1,0%	101,7%/1,3%

Кроме того, испытания трех активных элементов (амоксициллина, клавулановой кислоты и цинеола) на количество примесей в конечной смеси, подвергнутой воздействию температуры <20°C и влажности окружающей среды <15% в течение 24 ч, 48 ч и 72 ч, показывает критерии приемлемости (результаты не приводятся). Результаты других испытаний на качество конечной смеси и распределение в пакетиках, также все являются приемлемыми по критериям приемлемости (результаты не приводятся).

Пример 5

Пример фармацевтического препарата по изобретению

Название компонента	Количество для 3-г однодозового пакетика
Тригидрат амоксициллина	Соответствует количеству амоксициллина 500 мг
Смесь 1:1 клавуланата калия и гидратированного коллоидного диоксида кремния	Соответствует количеству клавулановой кислоты 62,5 мг
Цинеол	100 мг
Силоид® A1 FP	540 мг
Аспартам	36 мг
Арахисовое масло	50 мг
Кроскармеллоза натрия	300 мг
Микрокристаллическая целлюлоза Avicel® PH112	1241 мг*
Стеарат натрия	18 мг
Корригент	90 мг

\* Количество микрокристаллической целлюлозы регулируют так, что общая масса составляет 3 г

Этот препарат получают способом, описанным далее.

Стадия 1. Просеивание и предварительное смешивание.

После просеивания смешивают Avicel PH 112, кроскармеллозу натрия и силоид А1.

Стадия 2. Уплотнение.

2-1. Амоксициллин.

Тригидрат амоксициллина смешивают с частью порошка премикса, полученного на стадии 1, и затем уплотняют. Затем полученные гранулы калибруют и затем фракционируют.

2-2. Клавулановая кислота.

Клавулановую кислоту смешивают с частью порошка премикса, полученного на стадии 1, и затем уплотняют. Затем полученные гранулы калибруют и затем фракционируют.

Стадия 3. Грануляция.

3-1. Получение смачивающего раствора (S1).

Смачивающий раствор получают, смешивая цинеол и арахисовое масло в закрытом контейнере, и затем фракционируют.

3-2. Смачивание.

Фракции уплотненной смеси, включающей амоксициллин, полученной на стадии 2, смачивают фракциями раствора S1 и затем перемешивают. Добавляют фракции уплотненной смеси, включающей клавулановую кислоту, полученной на стадии 2.

3-3. Смешивание.

Различные фракции объединяют и смешивают.

Стадия 4. Лубрикация.

Смешивают после просеивания композицию аспартама и корригента. Затем добавляют стеарат магния.

Стадия 5. Просеивание и конечное перемешивание.

Конечный порошок просеивают и затем перемешивают в течение нескольких минут.

Стадия 6. Распределение.

Конечную смесь распределяют в пакетики.

Стадия 7. Вторичная упаковка в коробки.

Пример 6. Исследование устойчивости фармацевтического препарата в форме порошка, включающего амоксициллин, клавулановую кислоту, цинеол и арахисовое масло.

Материалы и методы.

Устойчивость фармацевтического препарата из примера 5 проверяют в трех различных условиях (см. табл. 11).

Таблица 11

Экспериментальные условия исследования устойчивости препарата

	Температура	Относительная влажность (RH)	Длительность исследования
Иssl. устойчивости в условиях 1	25°C ± 2°C	60% ± 5%	24 месяца
Иssl. устойчивости в условиях 2	30°C ± 2°C	65% ± 5%	12 месяцев
Иssl. устойчивости в условиях 3	40°C ± 2°C	75% ± 5%	6 месяцев

Для того, чтобы выдерживать препарат в выбранных условиях, используют климатические камеры с регулируемой температурой и относительной влажностью.

Для условий 1 контроль качества выполняют каждые 3 месяца в течение первого года и каждые 6 месяцев в течение второго года (0, 3, 6, 9, 12, 18 и 24 месяца).

Для условий 2 и 3 контроль качества выполняют каждые 3 месяца (0, 3, 6, 9 и 12 месяцев для условия 2 и 0, 3 и 6 месяцев для условия 3).

Контроль качества касается

контроля органолептических свойств, содержания воды и pH суспензии;

дозировки трех активных элементов (амоксициллина, клавулановой кислоты и цинеола);

количества примесей трех активных элементов;

микробиологического контроля.

Результаты.

На протяжении исследования в трех условиях содержание трех активных элементов определяют от 95% до 105% (см. табл. 12-14 ниже), что показывает устойчивость композиции.

Таблица 12

Результаты исследования устойчивости в условиях 1

	T 0	T 3	T 6	T 9	T 12	T 18	T 24
Содержание АМХ (%)	100,6%	100,4%	100,3%	100,3%	100,1%	99,7%	99,4%
Содержание клавулановой кислоты (%)	100,2%	100,1%	100,1%	99,8%	99,7%	99,5%	99,0%
Содержание цинеола (%)	100,8%	100,5%	100,4%	100,2%	99,9%	99,5%	99,2%

Таблица 13

## Результаты исследования устойчивости в условиях 2

	T 0	T 3	T 6	T 9	T 12
Содержание АМХ (%)	100,6%	100,2%	99,9%	99,6%	99,2%
Содержание клавулановой кислоты (%)	100,2%	99,8%	99,5%	99,4%	99,1%
Содержание цинеола (%)	100,8%	100,3%	100,0%	99,6%	99,3%

Таблица 14

## Результаты исследования устойчивости в условиях 3

	T 0	T 3	T 6
Содержание АМХ (%)	100,6%	100,0%	99,3%
Содержание клавулановой кислоты (%)	100,2%	99,6%	98,9%
Содержание цинеола (%)	100,8%	99,7%	99,0%

Количество примесей трех активных элементов для трех условий также приемлемо по критериям приемлемости (результаты не приводятся).

Другие контролируемые параметры (содержание воды, внешний вид порошка и восстановленной суспензии, pH восстановленной суспензии и микробиологический контроль) все приемлемы по критериям приемлемости (результаты не приводятся).

Таким образом, препарат по изобретению сохраняет свои химические, физические, органолептические и микробиологические свойства в трех проверенных условиях.

Пример 7. Исследование фармакокинетики на людях.

Протокол эксперимента.

Для этих экспериментов отобрали 48 здоровых добровольцев.

В первом эксперименте добровольцы, разделенные на две группы по 12 человек, получают перорально или 12 г композиции примера 5 (т.е. в целом 2 г амоксициллина, 250 мг клавулановой кислоты и 400 мг цинеола) или 12 г композиции, которая идентична во всех отношениях, но не содержит цинеол. Берут образцы крови каждые 30 мин в течение первых 3 ч и затем каждый час до 6 ч, затем в 8 ч, в 10 ч и 24 ч. Концентрацию амоксициллина в плазме в собранных образцах оценивают методом хроматографии, и анализируют кинетику амоксициллина в сыворотке.

Во втором эксперименте добровольцы, разделенные на две группы по 12 человек, сначала все получают такие же дозы, как в предыдущем эксперименте, затем получают три раза в день в течение одной недели поддерживающие дозы в 3 г тех же композиций, т.е. или три раза по 3 г в день композиции примера 5 (т.е. в каждой дозе принимают 500 мг амоксициллина, 62,5 мг клавулановой кислоты и 100 мг цинеола), или три раза в день по 3 г композиции, которая идентична во всех отношениях, но не содержит цинеол. Берут образцы крови каждые 24 ч (минимальная концентрация) и также двумя часами позднее в момент пиковой концентрации (в  $t = 26$  ч, 50 ч, 72 ч и т.д.) в течение 7 дней. Концентрацию амоксициллина в плазме в собранных образцах оценивают методом хроматографии, и анализируют кинетику амоксициллина в сыворотке.

Кинетика амоксициллина в течение 24 ч после введения одной дозы.

Кривые мониторинга средних концентраций амоксициллина в сыворотке, полученных с помощью добровольцев, обработанных комбинацией амоксициллина и клавулановой кислоты или комбинацией амоксициллина, клавулановой кислоты и цинеола, совмещаются почти полностью, несмотря на сильную межиндивидуальную вариабельность (см. фиг. 2). Они имеют одинаковую форму во время фазы абсорбции, и максимальные концентрации ( $C_{max}$ ) достигаются за примерно два с половиной часа для двух форм. Концентрации начинают снижаться при и позднее двух с половиной часов для двух форм, и две кривые элиминации между временем введения и спустя 24 ч остаются фактически параллельными.

Полученные величины для всех фармакокинетических параметров, а именно, площади под кривой ( $AUC_{0-t}$ ), максимальной концентрации ( $C_{max}$ ), времени пика ( $T_{max}$ ) и времени полувыведения ( $t_{1/2}$ ), для двух условий испытания существенно не различаются (см. табл. 15 ниже).

Относительная биодоступность амоксициллина в форме, включающей цинеол, относительно формы, не содержащей цинеол, составляет  $F(AUC)=0,888$ .

Такие результаты в целом позволяют заключить, что две исследованные композиции имеют одинаковую биодоступность.

Таблица 15

## Фармакокинетические параметры амоксициллина в сыворотке

Параметры	AUC <sub>0-1</sub> (нг. час/мл)	C <sub>max</sub> (нг/мл)	T <sub>max</sub> (часы)	t <sub>1/2</sub> (часы)
Композиция АМХ и клавулановой кислоты	56161 ± 26760	11991 ± 1371	2,73 ± 0,68	1,66 ± 0,45
Композиция АМХ, клавулановой кислоты и цинеола	50417 ± 12186	11322 ± 3171	2,38 ± 0,40	1,67 ± 0,44

Кинетика амоксициллина в течение 24 ч во время введения повторных дозы (7 дней).

Кривые мониторинга средних концентраций амоксициллина в сыворотке, полученных с помощью добровольцев, обработанных комбинацией амоксициллина и клавулановой кислоты или комбинацией амоксициллина, клавулановой кислоты и цинеола, совмещаются фактически полностью (см. фиг. 3).

Такие результаты показывают, что две исследованные композиции имеют одинаковое фармакокинетическое поведение во время повторного введения.

Пример 8. Клиническое испытание на пациентах с чувствительной бактериальной инфекцией.

Целью этого клинического испытания, в случае пациентов, страдающих от инфекции мочевых путей с амоксициллиночувствительными бактериями, является оценка эффективности фармацевтического препарата, включающего амоксициллин, клавулановую кислоту и цинеол, относительно препарата, включающего только амоксициллин и клавулановую кислоту. Это рандомизированное клиническое испытание выполняют с группой из 28 пациентов, разделенной на 2 группы (или подразделения) по 14 пациентов в каждой. Пациентов каждой группы лечат параллельно в течение 7 дней. Пациентами являются мужчины и женщины старше 20 лет.

Антибиограмма, выполненная для пациентов перед началом лечения, позволяет подтвердить, что они все страдают от инфекции мочевых путей, вызванной чувствительными патогенными бактериями.

Критерий оценки эффективности.

Эффективность лечения оценивают цито-бактериологическим анализом мочи (СВБУ), выполняемым по окончании лечения.

Продукты и дозировка.

Испытываемый препарат примера 5 (амоксициллин, клавулановая кислота и цинеол), включающий 500 мг амоксициллина, 62,5 мг клавулановой кислоты и 100 мг цинеола на 3 грамма порошка (соответствует содержимому пакетика).

Пациент, подходящий для лечения в исследовании, выбранный случайно согласно таблице для рандомизации.

Ударная доза 12 г (4 пакетика на один прием) испытываемого препарата в первый день, затем 3 пакетика в день того же препарата (один утром, один в середине дня и один вечером) в течение 6 дней (подразделение А).

Ударная доза 12 г (4 пакетика на один прием) испытываемого препарата в первый день, затем 6 пакетиков в день того же препарата (два утром, два в середине дня и два вечером) в течение 6 дней (подразделение В).

В табл. 16 ниже суммировано распределение пациентов в различные подразделения и также природа бактериальной инфекции, детектируемой во время СВБУ перед лечением.

Результаты.

Лечение эффективно во всех случаях (устранение бактерии, обнаруженной изначально), за исключением одного пациента в подразделении А, для которого лечение оказалось неэффективным (пациент № 2).

Лечение оказывается эффективным даже в случае некоторых пациентов, рассматриваемых как более сложные, так как считается, что их труднее освободить от микроорганизмов в случае заражения, а именно, пациентов с доброкачественной гипертрофией предстательной железы, пациентов с диабетом, пациентов со стриктурой уретры, отводами мочи, мочекаменной болезнью или опухолями мочевого пузыря.

В заключение, проверяемое лечение (амоксициллин, клавулановая кислота и цинеол), именно схожее со стандартным лечением (амоксициллин и клавулановая кислота), позволяет эффективно лечить инфекции мочевых путей, вызванные чувствительными патогенными микроорганизмами, в том числе инфекции с затруднениями.

Характеристики пациентов и их распределение

Пациент №	Возраст (лет)	Пол	Бактерия, ответственная за инфекцию мочевых путей у пациента	Группа
1	65	Муж.	<i>E. coli</i>	B3
2	44	Муж.	<i>E. coli</i>	A5
3	80	Муж.	<i>E. coli</i>	A1
4	75	Жен.	<i>Staphylococcus heamoliticus</i>	B12
5	20	Муж.	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	A14
6	66	Жен.	<i>E. coli</i>	A8
7	43	Жен.	<i>E. coli</i>	A7
8	46	Муж.	<i>Proteus mirabilis</i>	A4
9	66	Муж.	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	B2
10	69	Муж.	<i>Staphylococcus agalactiae</i>	A6
11	46	Муж.	<i>E. coli</i>	A9
12	58	Муж.	<i>Staphylococcus agalactiae</i>	A2
13	52	Муж.	<i>Staphylococcus agalactiae</i>	B9
14	78	Жен.	<i>E. coli</i>	B6
15	77	Жен.	<i>E. coli</i>	A3
16	69	Муж.	<i>Streptococcus agalactiae</i>	B4
17	76	Муж.	<i>E. coli</i>	B1
18	54	Жен.	<i>E. coli</i>	B5
19	55	Жен.	<i>Klebsiella oxytoca</i>	B7
20	52	Жен.	<i>E. coli</i>	A10
21	74	Муж.	<i>E. coli</i>	B8
22	70	Муж.	<i>Enterocoque</i>	B10
23	40	Жен.	<i>Streptococcus agalactiae</i>	A11
24	85	Муж.	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	A12
25	26	Муж.	<i>E. coli</i>	B11
26	33	Жен.	<i>E. coli</i>	A13
27	60	Муж.	<i>E. coli</i>	B14
28	90	Муж.	<i>Streptocoque D</i>	B13

Пример 9. Клиническое испытание на пациентах с резистентной бактериальной инфекцией

Целью этого клинического испытания является оценка эффективности фармацевтического препарата, включающего амоксициллин, клавулановую кислоту и цинеол, относительно препарата, включающего только амоксициллин и клавулановую кислоту, в случае пациентов, страдающих от инфекции мочевых путей, вызванной бактериями, которые резистентны к комбинации амоксициллина и клавулановой кислоты. Это клиническое испытание выполняют с группой из 23 пациентов, которых лечат в течение 7 дней.

Испытываемый препарат (см. пример 2) представляет собой порошок, включающий 500 мг амоксициллина, 62,5 мг клавулановой кислоты и 100 мг цинеола на 3 грамма порошка (соответствующих содержанию одного пакетика).

Каждый пациент сначала получает ударную дозу 12 г (4 пакетика на один прием) испытываемого препарата в первый день, затем 6 пакетиков в день того же препарата (два утром, два в середине дня и два вечером) в течение 6 дней.

В табл. 17 ниже суммируются характеристики пациентов в этом испытании, включая характер инфекции, обнаруженной во время СВЕУ перед лечением.

Результаты.

Лечение эффективно во всех случаях (устранение бактерии, обнаруженной первоначально), за исключением одного пациента (пациент № 6).

Случай пациента № 22 особенно интересен. Конкретно у этого пациента обнаружена инфекция мочевых путей, которая считается рефрактерной ко всем доступным антибиотикам, проверенным почти за 20 лет, включая амоксициллин и клавулановую кислоту, и излечивается препаратом по изобретению.

Как заключение, подтверждено, что препарат по изобретению, включающий амоксициллин, клавулановую кислоту и цинеол, весьма эффективен против инфекций мочевых путей, вызванных бактериями, которые резистентны к стандартному лечению, а именно, препарату, включающему амоксициллин и клавулановую кислоту.

Характеристики пациентов

Пациент №	Возраст	Пол	Бактерия, ответственная за инфекцию мочевых путей у пациента
1	37	Жен.	<i>Staphylococcus aureus</i>
2	49	Муж.	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
3	46	Муж.	<i>E. coli</i>
4	22	Жен.	<i>E. coli</i> + <i>Candida albicans</i>
5	82	Муж.	<i>E. coli</i>
6	37	Муж.	<i>E. coli</i>
7	46	Муж.	<i>Acinetobacter iwoffii</i>
8	83	Жен.	<i>E. coli</i>
9	71	Муж.	<i>E. coli</i>
10	76	Муж.	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
11	76	Муж.	<i>E. coli</i>
12	53	Муж.	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
13	66	Жен.	<i>E. coli</i>
14	39	Жен.	<i>E. coli</i>
15	84	Муж.	<i>E. coli</i>
16	69	Муж.	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
17	77	Муж.	<i>Enterobacter cloacae</i>
18	59	Муж.	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
19	21	Муж.	<i>E. coli</i>
20	25	Жен.	<i>E. coli</i>
21	71	Муж.	<i>E. coli</i>
22	65	Жен.	<i>Klebsiella oxytoca</i>
23	49	Жен.	<i>Proteus mirabilis</i>

Пример 10. Спектроскопическое исследование препарата с комплексами амоксициллина

Спектроскопические анализы выполняют с растворами, включающими 500 мг амоксициллина и, в соответствующих случаях, 62,5 мг клавулановой кислоты или 100 мг цинеола, растворенные в 100 мл воды.

Анализ методом спектроскопии амоксициллина, растворенного в воде (см. фиг. 4А), показывает присутствие главного пика, соответствующего молекулярному амоксициллину (пик при 349,06 аму), и также другого пика, соответствующего амоксициллину в димерной форме (пик при 731,17 аму). Амплитуда пика для димеров амоксициллина значительно меньше амплитуды для пика молекулярного амоксициллина. Таким образом, когда амоксициллин один в растворе, он преимущественно находится в молекулярной форме.

Когда амоксициллин растворен в присутствии цинеола, кроме пиков, уже наблюдаемых для одного амоксициллина, при масс-спектропии появляются новые пики (см. фиг. 4В). Эти пики соответствуют тримерам амоксициллина (пик при 1134,24 аму) и тетрамерам амоксициллина (пик при 1499,34 аму).

Однако, когда амоксициллин растворен в присутствии клавулановой кислоты и в отсутствие цинеола, спектрокопический профиль амоксициллина не изменяется (результаты не приводятся).

Таким образом, добавление цинеола делает возможной перегруппировку молекул амоксициллина в растворе с образованием олигомеров из 3-4 молекул амоксициллина. Такую перегруппировку не наблюдают, когда амоксициллин находится в присутствии только клавулановой кислоты.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, содержащая молекулярный комплекс, включающий три или четыре молекулы амоксициллина, расположенные линейно или в цикле и взаимодействующие друг с другом через нековалентные связи, и цинеол в водном растворителе.

2. Фармацевтическая композиция по п.1, где указанный молекулярный комплекс образован из трех молекул амоксициллина.

3. Фармацевтическая композиция по п.1, где указанный молекулярный комплекс образован из четырех молекул амоксициллина.

4. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-3, где молекулы амоксициллина расположены в цикле.

5. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-3, где молекулы амоксициллина расположены линейно.

6. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-5, которая получена путем растворения амоксициллина в присутствии цинеола в водном растворителе и в отсутствие детергента.

7. Фармацевтическая композиция по п.6, которая получена путем растворения амоксициллина в присутствии цинеола, где массовое отношение амоксициллина к цинеолу составляет от примерно 0,01 до примерно 1000.

8. Фармацевтическая композиция по п.7, где массовое отношение амоксициллина к цинеолу составляет от примерно 0,1 до примерно 100.

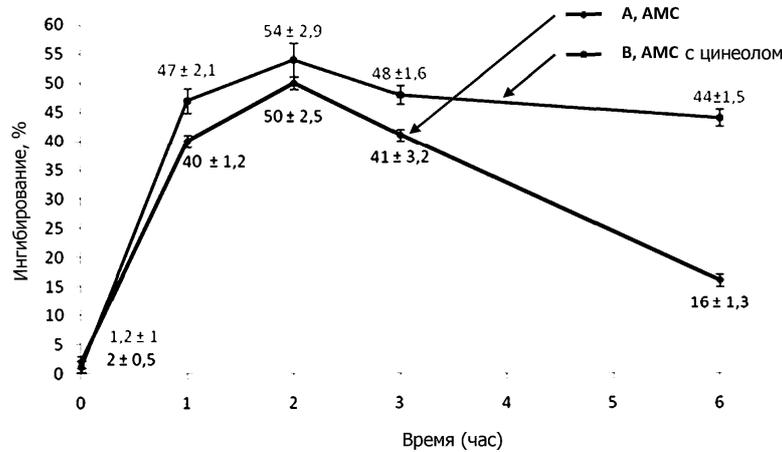
9. Фармацевтическая композиция по п.7, где массовое отношение амоксициллина к цинеолу составляет от примерно 1 до примерно 10.

10. Фармацевтическая композиция по п.7, где массовое отношение амоксициллина к цинеолу составляет примерно 5.

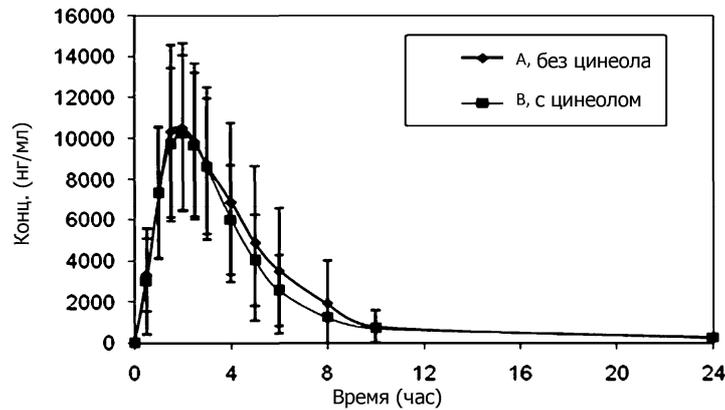
11. Применение фармацевтической композиции по любому из пп.1-10 в качестве антибактериального лекарственного средства.

12. Применение фармацевтической композиции по любому из пп.1-10 в лечении инфекционной патологии у индивидуума, где указанная патология является инфекционной патологией бактериального происхождения.

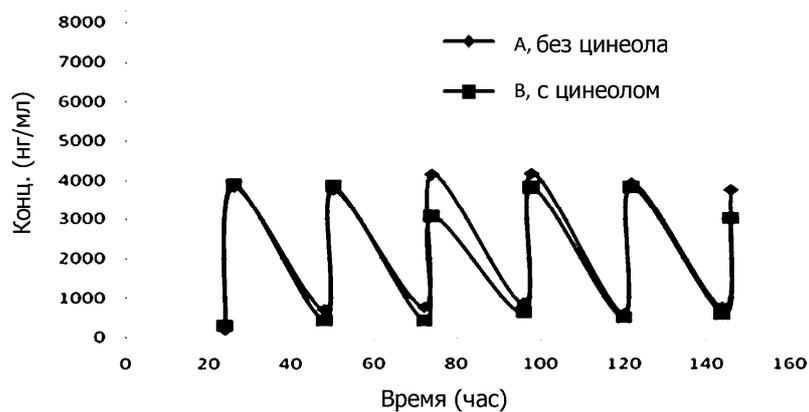
13. Применение по п.12, где указанная патология является инфекционной патологией, вызванной бактерией, резистентной к амоксициллину.



Фиг. 1

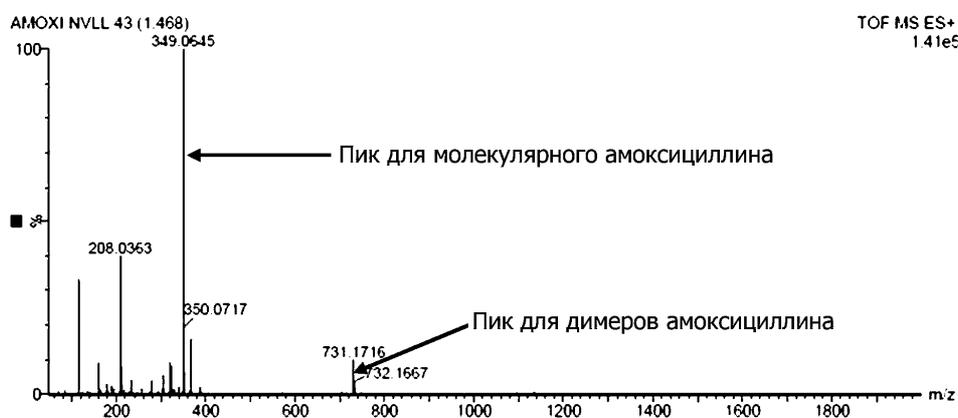


Фиг. 2

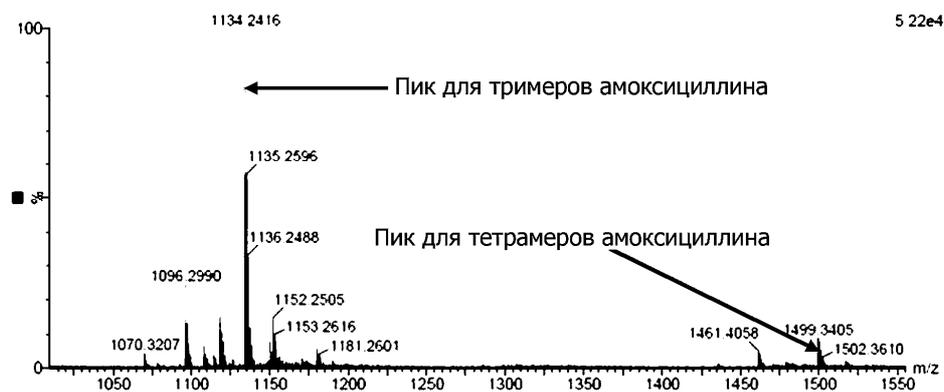


Фиг. 3

А



В



Фиг. 4

