



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **103089** (13) **C2**
(51) МПК (2013.01)

A61K 31/695 (2006.01)
A61K 31/715 (2006.01)
A61K 31/7016 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61P 1/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: а 2011 13802	(72) Винахідник(и): Козловський Вадим Олексійович (UA), Толчєєв Юрій Захарович (UA)
(22) Дата подання заявки: 23.11.2011	(73) Власник(и): Козловський Вадим Олексійович, вул. Гната Юри, 1, кв. 164, м. Київ, 03148 (UA), Толчєєв Юрій Захарович, вул. Маяковського, 6-а, кв. 21, м. Зугрес, м. Харцизськ, Донецька обл., 86873 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 10.09.2013	(74) Представник: Блощинська Олена Олександрівна
(41) Публікація відомостей про заявку: 25.05.2012, Бюл.№ 10	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: Ентеросгель. Компендиум. Лекарственные препараты. www.compendium.com.ua . Дата добавления: 1.02.2006 RU 2111979 C1 27.05.1998 RU 2234931 C2 27.08.2004 Ливзан М.А, Костенко М.Б. Пробиотики в практике врача-терапевта // Гастроэнтерология. - 2008. - № 1
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.09.2013, Бюл.№ 17	

(54) КОМПОЗИЦІЙНИЙ ЕНТЕРОСОРБЕНТ НА ОСНОВІ КРЕМНІЄВОГО ПОЛІМЕРУ

(57) Реферат:

Винахід стосується композиційного ентеросорбенту на основі кремнієвого полімеру, вибраного із групи, що містить ксерогель метилкремнієвої кислоти або гідрогель метилкремнієвої етилсилоксану, додатково містить полісахарид, вибраний з групи лактулози, інуліну, фруктоолігосахаридів, альгінової кислоти у вигляді фармацевтично прийнятних солей, камеді, пектину, хітозану, бета-глюкану, у кількості від 0,1 до 10 частин на 1 мас. частину гідрогелю чи ксерогелю метилкремнієвої кислоти.

UA 103089 C2

Винахід належить до складу препаратів на основі похідних метилкремнієвої кислоти та полісахаридів. Ці препарати призначені для лікування захворювань, що супроводжуються інтоксикаційним синдромом, зокрема, захворювань шлунково-кишкового тракту, особливо спричинених патогенними мікроорганізмами та/чи токсичними речовинами що супроводжується порушеннями нормальної мікрофлори шлунково-кишкового тракту.

Попередній рівень техніки

Відповідно до сучасних поглядів під дисбіозом кишечника (ДК) розуміють кількісні та якісні зміни нормальної мікрофлори органа з порушенням її біологічних функцій, послідовним надмірним розмноженням умовно-патогенних ентеробактерій, що обумовлено впливом різноманітних несприятливих факторів.

В англomовній літературі не без підстав використовується термін "bacterial overgrowth syndrome" - синдром надлишкового росту бактерій, у німецькій - "bakterielle Fehlbesiedlung" - помилкове, неправильне заселення бактерій. Природно, в подібній ситуації важлива не термінологія, а смислове навантаження, тому мова йде про зміну в результаті неприродного попадання, згаданої флори в просвіті тонкої кишки, а також у різкому зменшенні окремих видів нормальної мікрофлори роду *Bifidobacterium*, *Escherichia Coli* і одночасному підвищенню в товстій кишці вмісту кишкової палички зі слабо вираженими ферментативними властивостями, лактозонегативних ентеробактерій, грибів роду *Candida* та ін.

Облігатні бактерії (біфідобактерії, бактероїди) постійно входять до складу нормальної мікрофлори, забезпечують метаболічні процеси і функцію захисту організму хазяїна від інфекційних агентів. Вони становлять близько 95-97 % усієї мікрофлори кишок. Факультативні мікроорганізми (лакто- бактерії, кишкова паличка, ентерококи), питома вага яких становить до 4-5 %, є умовно-патогенними, оскільки їх часто виявляють у здорових людей, проте в разі зниження імунного захисту макроорганізму набувають агресивних якостей і призводять до виникнення певних захворювань. Залишкова аеробна сапрофітна умовно-патогенна флора (клебсієли, протей, дріжджі, клостридії, стафілококи та ін.) становить менше ніж 1 % від загального числа мікроорганізмів.

Таким чином, більшість мікроорганізмів у товстій кишці прикріплена до кишкової стінки, де утворює мікроколонії, які захищені від зовнішніх дій біоплівкою, що складається з екзополісахаридів мікробного походження і муцину - секрету келихоподібних клітин (екзополісахаридно-муциновий матрикс, який виконує для мікробних асоціацій роль своєрідної плаценти). Кількість бактерій, що містяться в просвіті товстої кишки (у "вільному плаванні"), значно менша, ніж кількість пристінкових локалізованих мікроорганізмів.

Частота розповсюдження ДК серед населення України в середньому становить 20-40 %, а в дитячому віці навіть 50 %.

Серед великої різноманітності причин, що ведуть до формування ДК у дітей та підлітків, найбільше значення (до 100 %) мають інфекційні ураження шлунково-кишкового тракту, зокрема секреторні і інвазивні (запальні) діареї, пронос, а також, неінфекційні (хронічний гастродуоденіт, патологія гепатобіліарної системи та ін.) захворювання травної системи. За образним висловом професора С. А. Крамарева «... кожна дитина, котра перенесла гостру кишкову інфекцію, виходить з неї "в стані дисбіозу кишечника"».

В основі ДК, пов'язаного з гострими і хронічними кишковими інфекціями лежить ряд патогенетичних механізмів, серед яких важливе місце займають порушення цілісності слизової оболонки, зміна моторики кишечника і розвиток синдрому мальабсорбції - порушення всмоктування поживних речовин. Цей синдром в своєму розвитку також значною мірою обумовлений порушеннями нормального співвідношення кишкової флори, оскільки вона (флора) приймає безпосередню участь у так званому пристінковому травленні. Суть процесу полягає в тому, що на поверхні ворсинок слизової оболонки тонкої кишки є численні мікроворсинки, на яких адсорбуються ферменти та характерні для людини мікроорганізми, які сприяють протіканню реакцій травлення. Причому встановлено, що на частку пристінкового травлення припадає приблизно 80 % часу, необхідного для повноцінного процесу травлення. Зрозуміло, що порушення стану нормальної мікрофлори може приводити до порушення травлення з усіма витікаючими наслідками, як то: прояви хронічної інтоксикації недоокисленими продуктами метаболізму, анемія, гіповітамінози, зневоднення, кахексія тощо.

Порушення середовища існування мікроорганізмів в кишечнику, може призводити до руйнування в ньому еубіотичної рівноваги, що сприяє колонізації його екзогенними (не характерними для організму) мікроорганізмами. Внаслідок цього, умовно-патогенна мікрофлора набуває агресивних властивостей. В нових незвичних умовах для існування відбувається масова загибель великої кількості мікроорганізмів, що супроводжується виділенням

ендотоксинів, які, всмоктуючись в кров, можуть призводити до токсикозу чи навіть у край важких випадках - до шоку.

За таких змін порушується метаболізм клітин слизової оболонки тонкої кишки, підвищується активність перекисного окислення ліпідів, що зумовлює дестабілізацію структур клітин. Активація ферментних протеолітичних систем спричиняє деструктивну дію на мембрани клітин кишечника. Слизова оболонка без захисної дії мікроборних щіткової смужки стає вразливою для мікробної інвазії, втрата пристінкового травлення поглиблює розлад секреторно-резорбтивної діяльності тонкої кишки. Внаслідок цього в порожнині кишечника накопичується велика кількість рідини та газів, що, в свою чергу, зумовлює перерозтягнення стінок, блокує нормальний притік та відтік крові, що сприяє гіпоксії, і супроводжується порушеннями в діяльності як кишечника, з розвитком характерних симптомів, так і організму в цілому. Тому лікування таких станів є актуальною задачею медицини.

Окреме питання, яке має істотне значення в розвитку дисбіозу та токсикозу, - є застосування антибіотиків. За статистикою 100 % людей в розвинених країнах приймали антибіотики. Але частота виникнення після курсу антибіотикотерапії дисбіозу не встановлена. Вважається, що вона досягає значення 80 %. За даними проф. Крамарева С.А. на тлі антибіотикотерапії у дітей виникає багато ускладнень з боку шлунково-кишкового тракту: у третини хворих, які перебувають на тривалій антибіотикотерапії, виникає в тій чи іншій формі діареїний синдром, 66 % - біль у животі, 27 % - здуття живота, 16 % - блювота.

А в умовах операційних стаціонарів чи в інших випадках, коли відбувається курсове призначення антибіотиків широкого спектра дії розвивається так званий антибіотико-асоційована діарея (ААД) або антибіотико-дисоційований коліт, спричинена збудником *Clostridium difficile* - клостридіум диффіциле. Частота розвитку ААД залежить від виду призначуваного антибіотика і становить за різними оцінками від 2 % до 30 %. Враховуючи кількість людей, що приймають антибіотики, зрозуміло, що це становить серйозну наукову проблему.

Доведено, що практично всі антибіотики можуть викликати діарею, однак є найбільш "злісні"винуватці даного синдрому. З загальнодоступних літературних джерел відомо, що найчастіше діарея виникає на фоні прийому кліндаміцину та комбінації амоксициліну з клавулановою кислотою.

Необхідно враховувати, що при лікуванні антибіотиками дисбіотичні зміни найбільш виражені і стан еубіозу в кишечнику тривалий час не відновлюється.

Тому, зрозуміло, що корекція стану кишечника є необхідною, в першу чергу, при різноманітних інфекційних захворюваннях, що супроводжуються інтоксикацією, а, в другу чергу, при лікуванні антибіотиками, особливо це стосується дітей та осіб з ослабленим здоров'ям.

Основними напрямками корекції ДК, в т.ч. після перенесеної гострої кишкової інфекції є швидке виведення токсинів та відновлення популяційного рівня основних представників нормальної анаеробної мікрофлори кишечника, його моторики, а також підвищення імунобіологічної резистентності організму. У зв'язку з цим слід вважати, що проведена корекція дисбіотичних порушень кишечника не тільки призведе до еубіоза, але й усуне ознаки, що закономірно зустрічаються, супутнього вторинного імунodefіциту.

Традиційно, з цією метою використовують авірулентні штами мікроорганізмів, які складають основу нормальної кишкової флори. Наприклад, лактобактерії чи біфідумбактерії відповідних штамів або їх консорціями, кишкову паличку, деякі дріжджі.

Так, наприклад в Євразійському патенті № 002614 від 27.06.2002 наводяться дані про консорціум антагоністичних між собою штамів біфідобактерій та новий штам *B. bifidum* № 791/БАГ, які менш чутливі до антибіотиків, але ефективно відновлюють мікрофлору кишечника. В Патенті України № 24987 А (опублікованому 25.12.1998, бюл. № 6) наводяться дані про отримання харчової добавки, яка відновлює мікрофлору кишечника, шляхом інкубації лакто- та біфідобактерій разом з полісахаридними носіями. Подібний спосіб отримання ефективних в плані відновлення нормальної мікрофлори культур розкрито в Патенті РФ №2048123 (опубл. 20.11.95).

Однак самі по собі, ні лакто- ні біфідобактерії не в змозі повністю відновити стан еубіозу кишечника, а також проявляти антагоністичну дію відносно до інших патогенних мікроорганізмів, наприклад золотистого стафілокока. З цієї точки зору включення в раціон харчування чи схеми лікування чи попередження розвитку дисбіозу кишечника препаратів єдиною культури, чи навіть консорціуму з декількох культур, як наприклад в препараті, відомого в Україні під торговою маркою "БіФІ-форм", обмежує антимікробний ефект за рахунок того, що ці культури не в змозі витіснити усі патогенні чи умовно-патогенні мікроорганізми і в повному обсязі відновити мікрофлору організму людини.

Не можна не враховувати, що ефективність ряду застосовуваних для корекції дисбіозу біопрепаратів (пробіотиків), основу яких складають культури представників нормальної мікрофлори кишечника, помітно знижується, зважаючи на низку об'єктивних обставин. Зокрема, ослаблені висушуванням бактерії, піддаються активному впливу рН середовища шлункового соку і його травних ферментів, що визначає необхідність тривалого прийому подібних препаратів для повного відновлення їх біологічної активності.

Схожий ефект мають і інші штами мікроорганізмів, які традиційно застосовують для лікування дисбіотичних порушень.

Наприклад, дріжджі *Saccharomyces boulardii* здатні пригнічувати ріст патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів і грибів, що порушують біоценоз кишечника, таких як: *Clostridium difficile*, *Clostridium pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida krusei*, *Candida pseudotropicalis*, *Candida albicans*, *Salmonella typhi*, *Salmonella enteritidis*, *Escherichia coli*, *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Vibrio cholerae*, а також *Entamoeba histolytica*, *Lamblia*, *Enterovirus*, *Rotavirus* тощо.

Так в патенті № 54103 А (дата публікації 17.02.2003, бюл. № 2/2003) розкривається спосіб відновлення стану нормальної мікрофлори за допомогою препаратів, що містять *Saccharomyces boulardii* у пацієнтів з захворюваннями підшлункової залози. А в патенті № 62152 А (опубліковано 15.12.2003, бюл. № 12/2003) розкривається спосіб відновлення стану мікрофлори у післяопераційних пацієнтів.

Saccharomyces boulardii мають ряд суттєвих переваг перед використанням лакто- та біфідобактерій. Генетично обумовлена стійкість *Saccharomyces boulardii* до дії антибіотиків обґрунтовує можливість їх одночасного застосування з антибіотиками для захисту нормального мікробіоценозу травного тракту при лікуванні антибіотиками. Крім того, вони здатні розщеплювати деякі токсичні речовини, що можуть накопичуватись в кишечнику при порушенні нормальної мікрофлори.

Але й застосування самих дріжджів *Saccharomyces boulardii* у вигляді порошку, який поміщається в капсулу чи таблетку не може повною мірою вирішити проблему дисбіозу, який виникає при кишкових інфекціях, операційних втручаннях на кишечнику, сепсисі, різних захворюваннях, що супроводжуються інтоксикаційним синдромом, як наприклад при панкреатиті, синдромі подразненого кишечника, неспецифічному виразковому коліті, хворобі Крона, при застосуванні променевої терапії та хіміотерапевтичних агентів при лікуванні онкологічних захворюваннях, імунodefіцитних станах, наприклад, синдромі набутого імунodefіциту (СНІД) тощо. Це пояснюється тим, що самі по собі *Saccharomyces boulardii* також втрачають терапевтичні властивості при дії агресивних чинників, таких як шлунковий сік, який містить соляну кислоту, та дії жовчних кислот, які можуть руйнувати оболонку *Saccharomyces boulardii*.

Тому, робляться спроби комбінованого застосування пробіотиків. Відомий засіб "Лінекс" містить біфідобактерії, лактобацили і ентерококи, а також лактозу. Це дозволяє пришвидшити нормалізацію мікрофлори, оскільки за науковими даними для відтворення біоплівки на слизовій оболонці на один квадратний сантиметр слизової шлунково-кишкового тракту повинно доводитись не менше 100 000 корисних бактерій. Покриваючи слизові оболонки, ця біоплівка забезпечує стійкий захист від різних інфекцій та вірусів. Біоплівку можна навіть назвати фундаментом імунної, кровотворної, вітамінівотворюючої, перетравлюючої, ферментативної, гормональної функцій шлунково-кишкового тракту.

Однак ні застосування еубіотиків нарізно, а ні в консорціумі не дозволяє досягнути бажаного результату. Оскільки існують дані, що при використанні їх в сухому вигляді у вигляді таблеток чи капсул приводить до колонізації лише 100 бактеріальних тіл на квадратний сантиметр площі слизової шлунково-кишкового тракту, що значно менше, ніж потрібно (ор cit.: Ливзан М. А. Пробіотики в практиці врача-терапевта / М.А. Ливзан, М.Б. Костенко // Гастроентерология (приложение Consilium Medicum).-2008. - № 1. - С. 50-52.). Окрім того, застосування пробіотиків не вирішує проблему швидкої дезінтоксикації, спричиненої дисбіозом.

Недавні дослідження встановили, що для нормалізації нормальної мікрофлори не менш корисними можуть бути не тільки мікроорганізми (пробіотики), а й речовини, які сприяють розмноженню існуючої нормальної мікрофлори, тобто речовини-субстрати для нормальних для організму мікроорганізмів. Такі речовини називають пребіотиками. За визначенням пребіотик - неперетравлювані речовини, які сприяють поліпшенню здоров'я за рахунок вибіркової стимуляції росту та/або метаболічної активності однієї або декількох груп бактерій, що заселяють товстий кишечник, приводячи до нормалізації їх співвідношення (ор cit.: Ардатская М.Д. Клиническое применение пищевых волокон. - Москва, 2010.-48 с.).

До них належать речовини полісахаридної природи, такі як лактулоза, інουλін, альгінати, фруктоолігосахариди, хітин, пектини, камеді, слизи, лігнін.

Дійсно, як встановлено, застосування полісахаридних пребіотиків дозволяє значно пришвидшити одужання після кишкових інфекцій, що супроводжуються дисбіозом. Деякі пребіотики, наприклад лігнін, хітозан мають також здатність сорбувати токсичні речовини, що утворюються при неадекватному травленні, тому пребіотики більш перспективні для лікування дисбактеріозу кишечника.

Окрім того, вони несуть, ще одну дуже важливу функцію - функцію нормалізації жирового та ліпідного обміну. Так встановлено, що пребіотик на основі хуарової камеді, відомий в Україні під торговою маркою "Гуарем", використовується для корекції стану при цукровому діабеті та метаболічному синдромі, захворюваннях серцево-судинної системи, що супроводжуються гіперліпідемією.

Ще деякі пребіотики, наприклад, лактулоза, має здатність зменшувати токсичну дію аміаку, що утворюється в надлишковій кількості при захворюваннях печінки, та має нейротоксичну дію (ор cit.: Bengmark S. Colonic food: pre-and probiotics. Am J Gastroenterol 2000; 95 (1) Suppl: S5-7).

Однак, пребіотики також не в змозі повною мірою вирішити проблему порушень нормальної мікрофлори та інтоксикаційного синдрому, який часто супроводжує такі стани.

Тому постійно ведуться спроби іншого впливу, направлені на нормалізацію кишкової флори та дезінтоксикаційного синдрому. Так відомо, що застосування деяких речовин на основі кремнію може покращувати стан мікрофлори при дисбіозі (ор cit.: И. А. Зупанец, Н. В. Бездетко, Е. Ф. Гринцов, Н. П. Безуглая. Фармацевтическая опека: Симптоматическое лечение нарушенной функции желудочно-кишечного тракта. Метеоризм. Дисбактериоз.// Провизор.- 2002. - № 16. - С. 32, Харченко Н. В., Черненко В. В. Современные подходы к коррекции дисбиоза кишечника (методические рекомендации). - К., 2000.-28 с.). З цією метою традиційно застосовують поліметилсилоксани симетикон та диметикон, особливо коли дисбіоз супроводжується симптоматикою, що порушує якість життя, як наприклад, кольки, метеоризм, порушення випорожнення тощо. Зв'язані сорбентом токсини, в основному, втрачають свою активність і виводяться разом із сорбентом природним шляхом. Таким чином, усувається інтоксикаційний синдром і знижується антигенне навантаження на імунокомпетентні клітини, що сприяє компенсації імунодефіциту /вторинного/, який виникає внаслідок розвитку патологічного процесу. Власне нормалізуючий вплив гідрогелю метилкремнієвої кислоти на мікрофлору при багатьох клінічних ситуаціях (ор cit.: А.М. Боярская, О.И. Осадчая, А.А. Жернов, О.Н. Коваленко. Применение энтеросорбента Энтеросгель в комплексном лечении дисбиоза кишечника у детей с ожоговой болезнью // Медицина неотложных состояний.-2006 - № 1(2). - С. 50-53.), саме тим і пояснюється, що він пригнічує діяльність патогенних мікроорганізмів, даючи таким чином, образно кажучи, шанс швидше розмножуватись корисним бактеріям.

Однак, як встановили дослідження, їх ефективність незначна (ор cit.: Metcalf TJ, Irons TG, Sher LD, Young PC. Simethicone in the treatment of infant colic: A randomized, placebo-controlled, multicenter trial// Pediatrics, 1994; 94:29-34.). Відомо, що інші похідні кремнію мають здатність покращувати стан мікрофлори та самопочуття при дисбактеріозі. Наприклад, можливо навести приклад застосування ентеросорбенту, відомого під торговою назвою "Ентеросгель", який являє собою гідргель метилкремнієвої кислоти (гідргель поліметилсилоксану) (ор cit.: Чернобровый В.Н., Палий И.Г. Применение препарата Энтеросгель для лечения дисбактериоза кишечника // Медико-біологічні аспекти застосування ентеросорбенту Энтеросгель для лікування різних захворювань. - К., 2007. - с. 76-79). Однак, і такі препарати не в змозі вирішувати проблему лікування таких пацієнтів.

Окрім того, відомо, що гідргель метилкремнієвої кислоти може "зв'язувати" й мікроорганізми, тому питання: чи не будуть "зв'язані" на поверхні сорбенту корисні пробіотики - залишається відкритим, тому застосування його з еубіотиками навряд чи можливе в вигляді гідрогелю, на відміну від ксерогелю, тобто дегідратованого полімеру метилкремнієвої кислоти. Однак навіть у вигляді ксерогелю не існує відомостей про його сорбційні характеристики при введенні пробіотиків, а фахівці добре знають, що введення добавок до складу різних ентеросорбентів надає кінцевим продуктам нових властивостей. Однак таке введення може мати важливий недолік, а саме - суттєво погіршувати сорбційну активність сорбентів, що значно обмежує сферу їхнього застосування.

Відомі способи комбінованого застосування пре - та пробіотиків, а також пребіотиків з іншими препаратами.

Так в патенті № 82774 (опубліковано 12.05.2008, бюл. № 9) розкрито спосіб отримання та застосування еубіотиків (пробіотиків) з ентеросорбентом на основі гідрогелю метилкремнієвої кислоти (іншими словами гідрату поліметилсилоксану). Але в патенті № 82774 практично

відсутні дані про те, як відбувається взаємодія сорбенту з еубіотиками, які є мікроорганізмами. З точки зору технічного вирішення таке рішення не є очевидним, оскільки гідрогель метилкремнієвої кислоти містить молекули води, за присутності яких пробіотики активізуються та починають розмножуватись, що безумовно створює технологічні труднощі в виготовленні, стандартизації за мікробним числом, зберіганні та вживанні такого продукту. Тому важливо, щоб засоби для нормалізації кишкової мікрофлори могли вирішувати 2-а ключових завдання:

Нормалізовувати склад та характеристику кишкової мікрофлори, та
Зменшувати прояви інтоксикації, розвиток якої спричинюється багатьма чинниками.
Суть винаходу

В основу винаходу поставлена задача зміною складу створити такий композиційний ентеросорбент, який був би здатний сприяти комплексному вирішенню проблем, пов'язаних з порушенням складу та балансу мікрофлори кишечника внаслідок різноманітних чинників, та зменшувати прояви інтоксикаційного синдрому.

Поставлена задача вирішена тим, що композиційний ентеросорбент на основі кремнієвого полімеру, що вибраний із групи, яка містить поліметилсилоксан, ксеро- чи гідрогель метилкремнієвої кислоти (полігідрат поліметилсилоксану), згідно з винахідницьким задумом додатково містить хоча б один полісахарид, який може бути вибрано з групи: лактулоза, інουλін, лігнін, фруктоолігосахариди, альгінова кислота та її солі, хітозан, пектин, камедь, бета-глюкан.

Таким чином, композиція, що містить один із зазначених ентеросорбентів та полісахарид, здатна забезпечувати комплексне відновлення нормального стану мікрофлори кишечника та зменшувати прояви інтоксикаційного синдрому.

Перша додаткова відмінність полягає в тому, що в препараті на 1 масову частину поліметилсилоксану в перерахунку на ксерогель припадає і від 0,1 масових частин до 10 масових частин полісахариду. Ця композиція придатна для лікування тих хворих на дисбактеріоз, які мають виражений інтоксикаційний синдром, особливо на тлі гострих кишкових інфекцій.

Друга додаткова відмінність полягає в тому, що препарат містить від 10 % до 90 % води. Ця композиція найбільш придатна для тривалого лікування хворих, особливо дитячого та похилого віку, та хворих, що приймають курс антибіотикотерапії.

Третя додаткова відмінність полягає в тому, що препарат може використовуватись у вигляді порошку для виготовлення капсул чи таблеток або у вигляді водного розчину (суспензії).

Зрозуміло, що поліметилсилоксан може бути включений у запропонований препарат у вигляді фармацевтично прийнятних носіїв, і що полісахарид також може бути застосований у вигляді солей лужних та лужноземельних металів чи водорозчинних похідних, які зазвичай містять етильний, метильний, феніл чи ацетильний радикал, полісахаридів.

Детальний опис винаходу

Далі суть винаходу пояснюється описом способів одержання препарату і, зокрема, експериментальних лікарських форм; описом експериментів на лабораторних моделях і отриманих результатах у порівнянні з результатами дії загальноприйнятих препаратів та методичними рекомендаціями щодо застосування запропонованого препарату.

(1) Способи одержання препарату (зокрема, експериментальних лікарських форм).

Сировиною у всіх випадках були доступні як фармакопейні препарати і як хімічні реактиви субстанції зазначених речовин, які мали якість не нижче "хч" (хімічно чисті).

Гідрогель поліметилсилоксану отримують за загально відомими методиками, після чого додають водний або отриманий в середовищі органічного розчинника, розчин полісахариду відповідної концентрації. Після диспергування й наступної гомогенізації суміші одержують суспензійну або пастоподібну, або порошкоподібну (після висушування продукту до постійної маси) форму продукту.

Фахівцям зрозуміло, що розрахунок відповідних концентрацій проводять за загально відомими методами.

Експериментальні лікарські форми у вигляді пасти готували шляхом змішування гідрогелю метилкремнієвої кислоти й водного розчину полісахариду. Найефективніше співвідношення компонентів для отримання пасти складало 70 % та 30 %. Далі ці пастоподібні препарати в зазначених нижче кількостях вводили тваринам, у яких індукували дисбактеріоз.

Приклад 1. Одержання пастоподібної форми продукту з різним співвідношенням гідрогелю метилкремнієвої кислоти й водного розчину полісахариду. До 70 г гідрогелю метилкремнієвої кислоти додають 30 г 3 % водного розчину лактулози.

Приклад 2. Одержання пастоподібної форми продукту з різним співвідношенням гідрогелю метилкремнієвої кислоти й водного розчину полісахариду. До 70 г гідрогелю метилкремнієвої кислоти додають 30 г 3 % водного розчину альгінату натрію.

Приклад 3. Одержання пастоподібної форми продукту з різним співвідношенням гідрогелю метилкремніевої кислоти й водного розчину полісахариду. До 70 г гідрогелю метилкремніевої кислоти додають 30 г 5 % водного розчину інуліну.

Фахівцям зрозуміло, що виготовлення звичайних твердих лікарських форм (таблеток, капсул чи супозиторіїв) із заданим вмістом лікарських субстанцій та, за необхідності, добре відомих допоміжних речовин базується на стандартних технологічних принципах.

(2) Приклади здійснення винаходу

Ефективність препарату експериментально перевірили згідно з офіційно рекомендованим методом (див. Методические рекомендации. Доклиническое изучение энтеросорбентов. Киев: 2010.-62 с.) на моделі експериментальної діареї у щурів. Щурам внутрішньошлунково вводиться культура *Salmonella tiphimurium* з вмістом 10⁹ клітин/мл з розрахунку 2 мл/100 г тварини. Композиційний ентеросорбент, отриманий за прикладом 1, вводився через 24 год. після зараження в дозі 100 мг пасти на тварину. Через 24 год. оцінювали копрограму тварин. Аналогічно були виконані серії інших експериментів, результати яких надані в таблиці 1.

Також відповідно до даних рекомендацій вивчалась адсорбційні властивості композиційного ентеросорбенту, які проводили методом спектрофотометри шляхом визначення зміни концентрації адсорбату (високомолекулярних речовин) після витримання суміші (адсорбційного комплексу) до встановлення адсорбційної рівноваги. Отримані результати наведені в таблиці 2.

Отримані дані обробляли статистично. В таблиці позначки (*) після чисел вказують, що статистичні розходження $p < 0,05$ у порівнянні з контролем (при використанні лише поліметилсилоксану у вигляді пасти).

Таблица 1

Порівняльні дані про терапевтичну ефективність препаратів

Мікрофлора	До лікування	Після лікування		Р 1-2
		Гідрат поліметилсилоксану (Ентеросгель) (1)	Гідрат поліметилсилоксану 70 %/30 % 1 % водного розчину лактулози (2)	
Загальна кількість <i>E.coli</i>	10 ² -10 ⁶	10 ⁸ -10 ⁹	10 ⁹ -10 ¹⁰	*
Гемолізуюча <i>E. coli</i>	20-60 %	0	0	*
Сальмонела	10 ¹⁰ -10 ¹²	10 ⁵ -10 ⁶	10 ³ -10 ⁴	*
Лактобактерії	10 ⁵ -10 ⁷	10 ⁷ -10 ⁸	10 ⁸ -10 ⁹	*
Біфідумбактерії	10 ⁴ -10 ⁵	10 ⁵ -10 ⁷	10 ⁷ -10 ⁸	

Аналіз даних таблиці 1 свідчить, що гідрат поліметилсилоксану має здатність зменшувати прояви дисбіотичних змін кишечника, спричинених експериментальним сальмонельозом. Однак в комбінації з пребіотиком його активність достовірно вища, що свідчить як про більш виражене розмноження колоній лакто- та біфідумбактерій, а також зменшення колоній власне сальмонел.

Незважаючи на пребіотичний ефект, важливо, щоб в складі композиційного сорбенту не зменшувались адсорбційні властивості. Проведені дослідження, встановили, що адсорбційні властивості не тільки не зменшились, а навіть збільшились, в залежності від співвідношення компонентів в композиції, що робить композиційний ентеросорбент ще більш привабливим для клінічного використання.

Таблиця 2

Адсорбційні властивості препаратів

	Сорбційна ємність по Конго червоному, мг/г ($\alpha < 0,01$)	Сорбційна ємність по Метил оранжу, мг/г ($\alpha < 0,01$)
Гідрат поліметилсилоксану (метилкремнієвої кислоти) 70 %/30 % води (контроль)	3,2	2,6
Гідрат поліметилсилоксану (метил кремнієвої кислоти) 70 %/30 % 1 % водного розчину лактулози	3,6	3,7
Гідрат поліметилсилоксану (метил кремнієвої кислоти) 70 %/30 % 10 % водного розчину лактулози	3,2	3,7
Гідрат поліметилсилоксану (метил кремнієвої кислоти) 70 %/30 % 1 % водного розчину інуліну	3,4	3,1
Гідрат поліметилсилоксану (метил кремнієвої кислоти) 70 %/30 % 10 % водного розчину інуліну	3,0	3,6
Гідрат поліметилсилоксану (метил кремнієвої кислоти) 70 %/30 % 1 % водного розчину альгілату натрію	3,6	4,6
Гідрат поліметилсилоксану (метил кремнієвої кислоти) 70 %/30 % 10 % водного розчину альгілату натрію	3,8	4,8
Гідрат поліметилсилоксану (метилкремнієвої кислоти) 70 %/30 % 1 % водного розчину хітозану	3,8	4,4
Гідрат поліметилсилоксану (метилкремнієвої кислоти) 70 %/30 % 10 % водного розчину хітозану	4,8	4,4
Гідрат поліметилсилоксану (метилкремнієвої кислоти) 70 %/30 % 1 % водного розчину камеді	3,5	3,2
Гідрат поліметилсилоксану (метилкремнієвої кислоти) 70 %/30 % 10 % водного розчину камеді	4,0	3,4
Гідрат поліметилсилоксану (метилкремнієвої кислоти) 70 %/30 % 0,9 % водного розчину лактулози	3,2	2,6
Гідрат поліметилсилоксану (метилкремнієвої кислоти) 70 %/30 % 10,1 % водного розчину лактулози	3,0	2,4
Гідрат поліметилсилоксану (метилкремнієвої кислоти) 70 %/30 % 0,9 % водного розчину інуліну	3,2	2,4
Гідрат поліметилсилоксану (метилкремнієвої кислоти) 70 %/30 % 10,1 % водного розчину інуліну	3,2	2,6
Гідрат поліметилсилоксану (метилкремнієвої кислоти) 70 %/30 % 0,9 % водного розчину альгілату натрію	3,2	2,7
Гідрат поліметилсилоксану (метилкремнієвої кислоти) 70 %/30 % 10,1 % водного розчину альгілату натрію	3,2	2,6
Гідрат поліметилсилоксану (метилкремнієвої кислоти) 70 %/30 % 0,9 % водного розчину хітозану	3,2	2,5
Гідрат поліметилсилоксану (метилкремнієвої кислоти) 70 %/30 % 10,1 % водного розчину хітозану	3,2	2,6
Гідрат поліметилсилоксану (метилкремнієвої кислоти) 70 %/30 % 0,9 % водного розчину камеді	3,2	2,6
Гідрат поліметилсилоксану (метилкремнієвої кислоти) 70 %/30 % 10,1 % водного розчину камеді	3,2	2,6

Аналіз даних із таблиці 1 дозволяє зробити наступний висновок, що синергетичний ефект композиційного ентеросорбенту спостерігається у випадках, коли співвідношення компонентів складає на 1 масову частину полідиметилсилоксану ксерогелю від 0,1 масових частин до 10 масових частин полісахариду.

Рекомендації щодо застосування запропонованого препарату засновані на експериментально встановленій еубіотичній властивості. Тому його слід застосовувати для профілактики розвитку дисбактеріозу та лікування різноманітних ускладнень, особливо інтоксикаційного генезу.

Зрозуміло, що лікарі можуть призначати запропонований препарат разом з деякими описаними вище іншими засобами для лікування шлунково-кишкового тракту, наприклад: блокаторами протонної помпи, H₂-гістаміноблокаторами, кишковими антисептиками, іншими сорбентами, наприклад на основі активованого вугілля.

5 Промислова придатність

Інгредієнти композиційного ентеросорбенту доступні на фармацевтичному ринку і дозволені для застосування. Тому препарат після офіційної апробації може бути використаний для лікування пацієнтів з шлунково-кишковими захворюваннями, в тому числі інфекційного та неінфекційного ґенезу, у будь-якій лікарській формі, а саме:

- 10 у вигляді таблеток чи капсул - для прийому per os,
у вигляді супозиторіїв - для ректального введення,
у вигляді гелю, пасти чи суспензій - для прийому per os.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

15

1. Композиційний ентеросорбент на основі кремнієвого полімеру, вибраний із групи, що містить ксерогель метилкремнієвої кислоти або гідрогель метилкремнієвої кислоти, який **відрізняється** тим, що він містить щонайменше один компонент, вибраний із групи: лактулоза, інулін, лігнін, фруктоолігосахариди, альгінова кислота у вигляді її фармацевтично прийнятних солей, хітозан, пектин, камедь, бета-глюкан, у кількості від 0,1 до 10 частин на 1 мас. частину гідрогелю чи ксерогелю метилкремнієвої кислоти.

20

2. Композиційний ентеросорбент за п. 1, який **відрізняється** тим, що він містить від 10 % до 90 % води.

25

3. Композиційний ентеросорбент за п. 1, який **відрізняється** тим, що він використовується у вигляді порошку для виготовлення капсул чи таблеток, пасти або у вигляді водного розчину.

Комп'ютерна верстка Л. Бурлак

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

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