



УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **95333**

(13) **U**

(51) МПК

**A61K 9/51** (2006.01)

**A61K 31/722** (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**

|   |   |
|---|---|
| <b>(21)</b> Номер заявки: <b>u 2014 05734</b>                                     | <b>(72)</b> Винахідник(и):<br><b>Ротар Олександр Васильович (UA),</b><br><b>Ротар Василь Іванович (UA),</b><br><b>Ротар Ростислав Васильович (UA)</b>   |
| <b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>27.05.2014</b>                                |   |
| <b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>25.12.2014</b>     | <b>(73)</b> Власник(и):<br><b>Ротар Олександр Васильович,</b><br>вул. Полетаєва, 6-г/3, м. Чернівці, 58000 (UA),<br><b>Ротар Василь Іванович,</b><br>вул. Полетаєва, 6-г/3, м. Чернівці, 58000 (UA),<br><b>Ротар Ростислав Васильович,</b><br>вул. Ольжича, 19/1, м. Чернівці, 58000 (UA) |
| <b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>25.12.2014, Бюл.№ 24</b> |   |

**(54) КОМПОЗИЦІЯ НАНОКАПСУЛЬОВАНОГО РИФАКСИМІНУ ДЛЯ СЕЛЕКТИВНОЇ ДЕКОНТАМІНАЦІЇ КИШЕЧНИКУ**

**(57) Реферат:**

Композиція нанокапсульованого рифаксиміну містить комплекс включення бета-циклодекстрин-рифаміксин. Комплексом включення бета-циклодекстрин-рифаміксином насичують природній біополімер хітозан та утворюють із нього нанокапсули.

**UA 95333 U**



Корисна модель належить до галузі медицини, а саме клінічної хірургії, і може бути використана для регіональної доставки рифаксиміну в слизову оболонку кишечника.

У хірургічних пацієнтів із порушеним системним кровообігом розвивається недостатність кишечника, яка супроводжується втратою моторної, секреторної та бар'єрної функції, що зумовлено колонізацією та проліферацією патогенної мікрофлори в ньому [1]. Через функціонально неповноцінну кишкову стінку суттєво полегшується транслокація патогенних мікроорганізмів у внутрішні органи, що лежить в основі виникнення гнійно-септичних ускладнень та розвитку сепсису. Ефективним методом зменшення рівня бактеріальної транслокації кишкової мікрофлори та, відповідно, розвитку гнійно-септичних ускладнень є застосування селективної деконтамінації кишечника - введення в просвіт кишечника антибактеріальних засобів, які знищують патогенні мікроорганізми та мінімально впливають на нормальну (автохтонну) кишкову мікрофлору [2]. З цією метою використовують фторхінолони (норфлоксацин, офлоксацин, ципрофлоксацин) або препарати з низьким ступенем адсорбції в кишечнику - гентаміцин, тобраміцин, поліміксини. Їх ефективна концентрація в просвіті кишечника в хірургічних пацієнтів створюється тільки при частому (до 4-6 разів на добу), тривалому (більше 7 діб) ентеральному введенні у великих дозах, що може супроводжуватися пригніченням рівня захисної автохтонної кишкової мікрофлори, розвитком дисбактеріозу та появою резистентних штамів патогенних мікроорганізмів. Нещодавно з цією метою запропоновано використовувати рифаксимін - похідний рифаксиміцину, який не адсорбується в кишечнику та не пригнічує фізіологічну мікрофлору при тривалому використанні у високих дозах. Недоліком препарату є його низька біодоступність, що вимагає використання високих доз для досягнення терапевтичної концентрації в кишечнику - 400-1200 мг тричі на день.

Прототипом є композиція мікрокапсульованого рифаксиміну, яка отримується шляхом формування комплексу включення рифаксиміну з бета-циклодекстрином із наступним укриттям його еудрагідом та розпилювальним висушуванням [2]. Спосіб дозволяє збільшити розчинність рифаксиміну з 0,08 мг/мл до 0,235 мг/мл та, за рахунок цього, покращити антибактеріальні властивості препарату.

Однак наведеному способу характерні наступні недоліки:

- розміри мікрочасток рифаксиміну на основі бета-циклодекстину з еудрагідом становлять 2-5 мкм, що недостатньо для ефективного проникнення до поверхні кишкових епітеліоцитів крізь шар приепітеліального слизу, розміри пор в якому менші 1 мкм;

- мікро- та наночастки, отримані методом розпилювального висушування, є нестабільними та швидко розпадаються у водних середовищах, що зменшує тривалість дії препарату і потребує збільшення його дози.

Задачею корисної моделі є створення композиції мікрокапсульованого рифаксиміну, яка б мала розміри менше 1 мкм для проникнення крізь передмукозний шар слизу, мала мукоадгезивні властивості щодо слизової оболонки кишечника та забезпечувала ефективне пролонговане вивільнення препарату без збільшення його дози.

Поставлена задача вирішується насиченням природного біополімеру хітозану комплексом включення рифаксиміну з бета-циклодекстрином із наступним синтезом мікрокапсул із хітозану методом іонного структуроутворення з триполіфосфатом [5].

Хітозан є біоінертним полімером, що має катіонний заряд, за рахунок якого має мукоадгезивні властивості та здатний фіксуватися на слизовій оболонці кишечника [5]. Завдяки полімерній структурі хітозан легко насичається лікарськими засобами та забезпечує їх утримання в мікрокапсулах при рН від 2,0 до 7,0. При формуванні наночасток хітозану з бета-циклодекстриновим комплексом включення застосовують нетоксичні, дозволені для використання в харчовій та фармацевтичній промисловості сполуки - бета-циклодекстрин, 0,2 % оцтову кислоту та 0,1 % розчин триполіфосфату.

Композицію готують наступним чином.

Розчиняють бета-циклодекстрин в 0,9 % розчині хлориду натрію до утворення 3,5 % розчину. Добавляють до нього 100 % гліцерин та 1 % спиртовий розчин рифаксиміну у співвідношенні 3:1:2 та залишають для утворення комплексу включення на 12 год. при температурі +15-20°C. Готують 0,1 % розчин хітозану в 0,2 % оцтовій кислоті, рН 5,1-5,3, до якого добавляють підготовлений комплекс включення бета-циклодекстрин-рифаксимін у співвідношенні 3,5:1. Отриманий розчин перемішують магнітною мішалкою зі швидкістю 600 обертів на хвилину протягом 30 хв. для насичення хітозану комплексом включення бета-циклодекстрин-рифаксиміну. Додають 0,1 % розчин триполіфосфату, рН 6,0-6,5 крапельно, 1 мл/хв. в об'ємному співвідношенні 1:9 до 0,1 % розчину хітозану та продовжують перемішувати з такою ж швидкістю протягом 45 хв.

Таким чином, композиція нанокапсульованого рифаксиміну містить компоненти в таких кількостях, об. %:

3,5 % розчин комплексу включення бета-циклодекстрин-рифаксимін у 0,9 % розчині хлориду натрію 20,0

5 0,1 % розчин хітозану в 0,2 % оцтовій кислоті, рН 5,1-5,3 60,0

0,1 % розчин триполіфосфату, рН 6,0-6,5 20,0

Розмір нанокапсульованого рифаксиміну в запропонованій композиції за даними електронної мікроскопії становив 350-550 нм. Ефективність запропонованої композиції нанокапсульованого рифаксиміну для селективної деконтамінації кишечника підтверджена експериментально на білих щурах лінії Vistar, самцях, масою 200-250 гр. Під загальною анестезією (кетамін 50 мг/кг) моделювали ішемічно-реперфузійне пошкодження тонкої кишки шляхом перетискання верхньої мезентеріальної артерії на 60 хв. із наступним відновленням кровотоку. Через дві години після індукції захворювання і кожні 12 годин експерименту ентерально тваринам I групи вводили рифаксимін у розчині з розрахунку 3 мг/кг, тваринам II групи – композицію нанокапсульованого рифаксиміну з такого ж розрахунку. Тваринам контрольної групи вводили по 3 мл стерильного 0,9 % розчину хлориду натрію. Через 4 год. у просвіт кишечника всім тваринам вводили суміш патогенних бактерій (*E. Coli* HLY+, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *E. aerogenes*, *S. aureus*) по 1 мл у концентрації 6,0 Іг КУО/мл. Тварин виводили з експерименту через 24, 48 і 72 години. Уже через 24 год. від початку захворювання спостерігалася елімінація із пристінкового шару слизу індигенної анаеробної мікрофлори (табл.): популяційний рівень біфідобактерій і лактобактерій вірогідно ( $p < 0,01$ ) знизився на 30-42 % у тварин всіх груп і залишався на такому рівні до закінчення експерименту. У тварин контрольної групи слизову оболонку активно колонізували введені патогенні (*E.coli* HLY+) та умовно-патогенні ентеробактерії (едварсієли, протеї, клебсієли) і стафілококи на високому популяційному рівні. Через 24 год. кількість виділених штамів патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів із слизової оболонки та їх концентрація в тварин I групи, що отримували розчин рифаксиміну, порівняно з контрольними тваринами, зменшувалися на 20-40 % і зберігалися на тому ж рівні на 48-му і 72-гу годину. В експериментальних тварин II групи після ентерального введення композиції нанокапсульованого рифаксиміну зі слизової оболонки тонкої кишки практично не виділялися *P. aeruginosa*, *E. aerogenes*, *S. aureus*, а популяційний рівень *E.coli* HLY+, *K. pneumoniae* і *P.mirabilis* становив, відповідно, тільки 2,02-2,23 Іг КУО/г, що в 30-40 разів нижчий ( $p < 0,01$ ) контрольних показників (табл.). Як свідчать дані, представлені в табл., введення композиції нанокапсульованого рифаксиміну по 2 мг/кг двічі на добу зменшувало ступінь дизбіозу за рахунок зменшення кількості штамів патогенних та умовно-патогенних бактерій, а також підтримання популяційного рівня основних представників індигенної автохтонної мікрофлори.

Приклад клінічного використання. Хвора З., 67 років, була прийнята у хірургічне відділення через 18 год. від початку захворювання з діагнозом гострий калькульозний холецистопанкреатит. Скарги на багаторазову блювоту, "оперізуючі" болі, спрагу. Загальний стан середньої тяжкості. При комп'ютерно-томографічному дослідженні виявлено вогнищевий панкреонекроз. Проводили загальноприйнятну інтенсивну терапію, обов'язковими компонентами якої були регідратація, дезінтоксикація, блокада панкреатичної секреції, профілактика стресових виразок. Композицію нанокапсульованого рифаксиміну в дозі 3 мг/кг два рази на добу вводили у вигляді суспензії спочатку через назоеюнальний зонд, а після відновлення перистальтики кишечника хвора приймала один раз на добу протягом 7 днів незалежно від прийому їжі. Загальний стан стабілізувався на 4-5 добу. Перебіг захворювання сприятливий, без гнійно-септичних ускладнень. Хвора виписана зі стаціонару на 19- ту добу у задовільному стані,

Таким чином, запропонована корисна модель дозволяє досягнути технічного результату — створення композиції нанокапсульованого рифаксиміну для селективної деконтамінації кишечника не токсичними для організму (засобами) препаратами, що забезпечують адресну доставку антибіотика до слизової кишечника, пролонговане вивільнення препарату на слизовій оболонці і в просвіті кишечника без збільшення його дози і захищають слизову кишечника від контамінації патогенними мікроорганізмами.

Джерела інформації:

1. Froh S. Selektive Dekontamination des Magen-Darm-Traktes und des Oropharynx bei kritisch kranken Patienten / S. Froh // Intensivmed. - 2009. - V. 46.-P. 450-454.
2. Bastin A.J. Use of selective decontamination of the digestive tract in United Kingdom intensive care units / A.J. Bastin, K.B. Ryanna // Anaesthesia. - 2009. - V.64. - P. 46-9
3. Huang D.B. Rifaximin-a novel antimicrobial for enteric infections / D.B. Huang, H.L. Du Pont // J. Infect. - 2007. - V. 50. - P. 97-106.

4. Karanje R.V. Formulation and Development of Extended-Release Micro Particulate Drug Delivery System of Solubilized Rifaximin / R.V. Karanje, Y.V. Bhavsar, K.H. Jahagirdar, K.S. Bhise // A. A. P. S. Pharm. Sci. Tech. - 2013. - V. 14.-P. 639-648.
5. Chopra S. Advances and potential applications of chitosan derivatives as mucoadhesive biomaterials in modern drug delivery / S. Chopra, S. Mahdi, J. Kaur et al. // J. Pharmacy Pharmacology-2006. - V. 58. - P. 1021-1032.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- 10 Композиція нанокапсульованого рифаксими́ну для селективної деконтамінації кишечника, що містить комплекс включення бета-циклодекстрин-рифаміксин, яка **відрізняється** тим, що комплексом включення бета-циклодекстрин-рифаміксином насичують природний біополімер хітозан та утворюють із нього нанокапсули при наступному співвідношенні, об. %:

|  |       |
|--|-------|
| 3,5 % розчин комплексу включення бета-циклодекстрин-рифаксимін у |       |
| 0,9 % розчині хлориду натрію                                     | 20,0  |
| 0,1 % розчин хітозану в 0,2 % оцтовій кислоті, рН 5,1-5,3        | 60,0  |
| 0,1 % розчин триполіфосфату, рН 6,0-6,5                          | 20,0. |

---

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

---

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