



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **104469** (13) **C2**
(51) МПК

A61K 31/7016 (2006.01)

A61K 31/702 (2006.01)

A61P 1/12 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

<p>(21) Номер заявки: а 2011 15404</p> <p>(22) Дата подання заявки: 27.05.2009</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 10.02.2014</p> <p>(41) Публікація відомостей про заявку: 12.03.2012, Бюл.№ 5</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.02.2014, Бюл.№ 3</p> <p>(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ РСТ/GB2009/001329, 27.05.2009</p>	<p>(72) Винахідник(и): Цорціс Георгіос (GB), Гібсон Гленн Р. (GB)</p> <p>(73) Власник(и): КЛАСАДО ІНК., Edificio Interseco, Piso 2, Calle Elvira Mendez, Apartado 0816-10560, Panama, Republic of Panama (PA)</p> <p>(74) Представник: Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115</p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2005/03329 A1, 13.01.2005 GIBSON GLENN R ET AL: "Dietary modulation of the human colonic microbiota: updating the concept of prebiotics" NUTRITION RESEARCH REVIEWS,, vol. 17, no. 2, 1 December 2004 (2004-12-01), pages 259-275, XP009117209 EP 0089940 A1, 28.09.1983 US 2008/199444 A1, 21.08.2008 SEARLE LAURA E J ET AL: "A mixture containing galactooligosaccharide, produced by the enzymic activity of Bifidobacterium bifidum, reduces Salmonella enterica serovar Typhimurium infection in mice" JOURNAL OF MEDICAL MICROBIOLOGY, vol. 58, no. 1, January 2009 (2009-01), pages 37-48, XP002560309 ISSN: 0022-2615 AU 2003 294 835 A1, 30.06.2004</p>
---	---

(54) СПОСІБ ЗАПОБІГАННЯ ДІАРЕЇ МАНДРІВНИКІВ

(57) Реферат:

Винахід стосується способу запобігання виникненню діареї мандрівників у людини, який включає пероральне введення вказаній людині ефективної кількості композиції, що містить суміш галактоолігосахаридів.

UA 104469 C2

Галузь винаходу

Даний винахід стосується способу запобігання виникненню і/або зниженню тривалості гострої діареї, особливо у мандрівників, шляхом перорального введення олігосахаридної композиції, зокрема, незасвоюваної олігосахаридної композиції. Композиція переважно включає суміш галактоолігосахаридів. Галактоолігосахариди являють собою незасвоювані вуглеводи, які стійкі до шлунково-кишкових травних ферментів ссавців, але ферментуються особливими бактеріями товстого кишечника.

Передумови винаходу

Діарея мандрівників, особливо гостра діарея, являє собою один зі звичайних станів, що спостерігаються у індивідумів, які подорожують за кордон в зарубіжні країни, особливо в країни, що розвиваються. Діарея мандрівників, що далі позначається як діарея мандрівників або TD, характеризується поширеністю від 20 до 50%, і встановлено, що це порушення може вражати більше одинадцяти мільйонів людей щорічно. У 90% пацієнтів, хворих на TD, симптоми виявляються в перші два тижні подорожі. Показано, що бактерії і деякі віруси є найпоширенішими причинними факторами TD, причому ентеротоксигенна *Escherichia coli* (ETEC) являє собою бактеріальну причину 50% випадків TD.

До даного часу лікування TD ґрунтувалося на лікуванні стану із застосуванням антибіотика і протидіарейних лікарських препаратів, таких як фторхінолони, ципрофлоксацин, рифаміксин і лоперамід. Однак ці засоби потенційно можуть також чинити вплив на склад симбіотичної кишкової мікрофлори.

Кишкова мікрофлора людини містить патогенні, нейтральні і корисні роди мікроорганізмів. Переважання перших може приводити до кишкових порушень, які можуть бути як гострими, такими як діарея мандрівників, так і хронічними, такими як запальне захворювання кишечника. Робили спроби впливати на баланс кишкової мікрофлори на користь корисних мікроорганізмів, таких як біфідобактерії, шляхом додавання одного або декількох штамів таких мікроорганізмів у прийнятний харчовий носій, такий як йогурт. Такі харчові добавки з живими мікроорганізмами відомі як пробіотики. Однак гарантувати виживання живих бактерій в їжі, а також після перетравлювання, складно.

Альтернативний підхід до харчового впливу на кишкову мікрофлору полягає в застосуванні пребіотиків. Пребіотики визначають як незасвоювані харчові інгредієнти, які благотворно впливають на організм-носіє шляхом вибіркової стимуляції росту і/або активності однієї або обмеженої кількості бактерій в товстому кишечнику, і які, таким чином, поліпшують здоров'я організму-носія.

Одна група сполук, які належать до антибіотиків, являє собою галактоолігосахариди. Це олігосахариди, що містять галактозу форми Glc β 1-4 [Gal β 1-6]_n, де n = від 2 до 5, які отримують з сиропу лактози із застосуванням трансгалактозилазної активності ферменту β -галактозидази (Chriddenden, (1999) Probiotics: A Critical Review, Tannock, G (ed) Horizon Scientific Press, Wymondham, pp.141-156).

У EP 1644482 розкритий новий штам *Bifidobacterium bifidum*, який виявляє активність ферменту галактозидази, що конвертує лактозу в нову суміш галактоолігосахаридів. Показано, що ця суміш галактоолігосахаридів має пребіотичні властивості і збільшує популяцію корисних бактерій: біфідобактерій і молочнокислих бактерій.

Суть винаходу

У подвійному сліпому рандомізованому дослідженні з плацебо-контролем, проведеному на людині, автори даного винаходу несподівано виявили, що пероральне введення олігосахаридної композиції приводить до запобігання виникненню і/або зниженню тривалості/тяжкості гострої діареї, особливо у мандрівників.

Даний спосіб має перевагу, яка полягає в безпеці діючого начала і в тому, що його можна додавати до напою або їжі. У одному з аспектів даний винахід включає пероральне введення харчової композиції, яка знижує частоту виникнення і/або тяжкість гострої діареї, особливо у мандрівників.

Докладний опис переважних варіантів здійснення

Даний винахід стосується способу запобігання виникненню і/або зниженню тривалості/тяжкості гострої діареї, де вказаний спосіб включає пероральне введення композиції ссавцеві, де вказана композиція включає ефективну кількість олігосахариду.

Олігосахаридна композиція може включати суміш галактоолігосахаридів, таку як суміш галактоолігосахаридів, розкритих в EP 1644482. Ця суміш включає дисахариди Gal-Gal, трисахариди Gal-Gal-Glc, тетрасахарид Gal-Gal-Gal-Glc і пентасахарид Gal-Gal-Gal-Gal-Glc, де Gal являє собою залишок галактози, а Glc являє собою залишок глюкози.

Переважно, суміш галактоолігосахаридів включає дисахариди Gal Gal (β 1-3)-Glc; Gal (β 1-3)-Gal; Gal (β 1-6)-Gal; Gal (α 1-6)-Gal; трисахариди Gal (β 1-6)-Gal (β 1-4)-Glc; Gal (β 1-3)-Gal (β 1-4)-Glc; тетрасахарид Gal (β 1-6)-Gal (β 1-6)-Gal (β 1-4)-Glc і пентасахарид Gal (β 1-6)-Gal (β 1-6)-Gal (β 1-6)-Gal (β 1-4)-Glc. Цю суміш галактоолігосахаридів реалізують в промислових масштабах під назвою Bimuno (zareєрований товарний знак), і вона доступна в Clasado Ltd (Мільтон Кейнс, Великобританія).

Bimuno містить 49% мас./мас. галактоолігосахариду. Залишок композиції може містити неактивні компоненти, такі як глюкоза, лактоза, гуміарабік і лимонна кислота.

Композиція може бути представлена в формі ліофілізованого порошку або в формі сиропу. Переважний щоденний пероральний прийом. Композиція переважно містить від 1,35 г до 9,6 г олігосахариду у від 2,75 г до 20 г порошкової композиції, переважно від 1,96 г до 4,9 г олігосахариду у від 4 г до 10 г порошку, найбільш переважно 2,7 г олігосахариду в 5,5 г композиції. Композицію можна приймати у вигляді однократної дози або у вигляді двох окремих доз через декілька годин. Композицію можна додавати до напою, переважно до гарячого напою, або посипати їжу.

Для запобігання розвитку і/або зниженню тривалості/тяжкості гострої діареї під час подорожі в іншу країну мандруючим індивідуумам переважно щодня приймати композицію за декілька діб перед відправленням в іншу країну. Переважно композицію потрібно приймати за сім діб до відправлення і потім кожну добу протягом перебування в іншій країні.

Приклад 1

Ліофілізована порошкова композиція, що упакована в пакетики 'stick-pack' і містить на 5,5 г кінцевого продукту:

Суміш галактоолігосахаридів (GOS)	2,67 г
Лактоза	1,44 г
Моносахариди (глюкоза, галактоза)	0,68 г
Осушувач	0,24 г
Зола	0,23 г
Білок	0,05 г
Волога	0,19 г

Приклад 2

Ефективність галактоолігосахаридів в запобіганні розвитку і/або зниженні тривалості гострої діареї у мандрівників.

Матеріали і способи

Дослідження було плацебо-контрольованим, рандомізованим, подвійним сліпим з паралельними групами, і цільовою групою були здорові добровольці, які подорожували і залишалися в країні з низьким або високим ризиком TD протягом мінімум 14 діб і максимум 60 діб. Місця з високим ризиком розвитку TD включали Азію, Близький Схід, Африку, Мексику, Центральну і Південну Америку, в той час як області з низьким ризиком включали Туреччину, Південну Африку і Карибські острови, як указано Центром по контролю і профілактиці захворювань (CDC, 2008). Набір суб'єктів дослідження проводили шляхом розміщення оголошень в місцевій і центральній пресі. З тими, що відповіли на оголошення, зв'язувалися по телефону і пояснювали їм суть дослідження. Їм задавали серію відбіркових питань про їх відпустку, минулий і даний стан здоров'я, деталі подорожі і історію TD і препарати комплексної терапії, якщо такі були. Критерії включення і виключення приведені в таблиці 1. Лікарські засоби, заборонені на період дослідження, включали антидепресанти, наркотичні анальгетики, антихолінергічні засоби, протисудомні засоби для захворювань травного тракту, імунодепресивні лікарські засоби і анти-фактори некрозу пухлини. Однак у випадку достовірного інфікування дозволяли застосування антибіотиків, протидіарейних засобів (таких як лоперамід) і проносних засобів як лікарських засобів "екстреної терапії". Індивідуумам, які відповідали критеріям відбору, висилали брошури з інформацією для добровольців і просили ретельно вивчити її перед участю. Тих, хто погоджувався брати участь, у випадковому порядку розподіляли по групах з однаковою імовірністю отримання одного з двох способів лікування. Це забезпечувало однакову кількість призначених в кожну групу лікування індивідуумів після розподілу по групах. Після призначення номерів учасників їм висилали набір добровольця, який включав: брошуру з інформацією для добровольців (для довідок), форму заяви про виявлення згоди, форму журналу для записів, форму клінічного звіту (для заповнення у випадку розвитку діареї), інструкції по прийому композиції, пояснювальний лист для імміграційної служби і досліджуваний засіб або плацебо. Засіб, що застосовується в даному дослідженні, являв собою

пребіотик B-GOS (Bimuno, RTM) (Clasado Ltd, Мільтон Кейнс, Великобританія), упакований в пакетики (5,5 г) для прийому один раз на добу, B-GOS являє собою суміш галактоолігосахаридів, що в цей час продаються в Європі, які, як правило, визнають безпечним (GRAS), як визначено Управлінням по контролю харчових продуктів і лікарських засобів США (FDA) (FDA, 2008). Вміст галактоолігосахариду в B-GOS становить 48% (мас./мас.), і його композиція відносно ступеня полімеризації (DP) і сахаридними зв'язками приведена вище. Плацебо являв собою мальтодекстрин (олігосахарид без пребіотичного ефекту), упакований в пакетики (5,5 г), для прийому один раз на добу. Засоби були в білих пакетиках з алюмінієвої фольги, помічених прихованим кодом. 30 таких пакетиків містили паперові вставки, на яких була вказана вся необхідна інформація, така як опис застосування і контактна інформація дослідників, надана добровольцям на початку дослідження.

За сім діб перед досягненням кінцевого пункту призначення добровольці починали щодня приймати композицію і щодня записували частоту випорожнення кишечника і середню консистенцію калу (оформлений, рідкий, з водою або з кров'ю), а також випадки виникнення шлунково-кишкового дискомфорту, метеоризму, здуття живота або блювання. Добровольці продовжували приймати лікування протягом всієї відпустки. Показники результатів, які використовували для періоду відпустки, належали до:

- частота випорожнення кишечника,
- консистенція калу (1 = оформлений, 2 = рідкий, 3 = з водою, 4 = з кров'ю),
- біль в животі (0 = відсутній, 1 = присутній, але добре переноситься, 2 = присутній і заважає повсякденній активності, але не перешкоджає їй, 3 = перешкоджає нормальній повсякденній активності),
- метеоризм (0 = відсутній, 1 = присутній, але добре переноситься, 2 = присутній і заважає повсякденній активності, але не перешкоджає їй, 3 = перешкоджає нормальній повсякденній активності),
- здуття живота (0 = відсутній, 1 = присутній, але добре переноситься, 2 = присутній і заважає повсякденній активності, але не перешкоджає їй, 3 = перешкоджає нормальній повсякденній активності),
- блювання (0 = відсутність, 1 = наявність).

У випадку виникнення діареї добровольць заповнював клінічний звіт, описуючи ознаки, симптоми і тривалість стану, історію госпіталізації, історію появи і розвитку стану і прогрес розвитку діареї. Порівнювали розвиток TD у індивідуумів, що приймали пребіотик, і індивідуумів, що приймали плацебо, з урахуванням віку, статі і місця подорожі.

Після закінчення дослідження добровольців також просили заповнити короткий опитний лист BOO3 для оцінки якості життя (WHO-QOL-BREF) (опитний лист для аналізу результатів). Він складався з 22 питань, що стосувалися того, як вони оцінювали якість свого життя, здоров'я або інші сфери свого життя за останні чотири тижні. Застосовували систему оцінки, і бали для кожної групи розраховували на основі спеціальних оцінок, як описано в WHOQOL-BREF (WHO, 2004). Питання, що стосувалися різних аспектів якості життя індивідуумів під час їх відпустки, були розділені на чотири групи. Група 1 стосувалася фізичного здоров'я (повсякденна активність, залежність від лікарських засобів і медичної допомоги, біль і дискомфорт, сон і відпочинок), група 2 в основному стосувалася їх психологічного стану (позитивні/негативні відчуття, самоповага), тоді як група 3 стосувалася соціальних відношень (особисті відношення, соціальна підтримка). Нарешті, група 4 стосувалася їх загального відчуття здоров'я з урахуванням впливу навколишнього середовища під час перебування за кордоном (фізична безпека, участь і можливість участі в оздоровчих/розважальних заходах).

Заповнені журнали для записів збирали для вивчення поряд з усіма невикористаними пакетиками. Небажані реакції також розглядали нарівні з використаними препаратами комплексної терапії.

Етика

Приведені тут процедури узгоджувалися з етичними стандартами Експертного комітету по етиці проведення дослідження Редінгського університету по проведенню експериментів за участю людини і з Заключним Актом Хельсінкі 1975 р., з поправками 1983 р. Етичне схвалення дослідження було надане Експертним комітетом по етиці проведення дослідження Редінгського університету в липні 2007 р. (реєстраційний номер: 07/21). Це дослідження продовжувалося 9 місяців.

Статистика

Для зручності розрахунків ми передбачили, що 50% індивідуумів будуть страждати на діарею, і що GOS може знизити цю частку на 20%. Для 80% статистичної сили і 5% достовірності це давало 93 індивідуумів на експериментальну групу (MGH Biostatistics Software,

Головний Госпіталь Массачусетса, Бостон, MA). Статистичний аналіз проводили із застосуванням пакету програм для обробки статистичних даних GENSTAT version 10,0 (VSN International Ltd). Значення $P < 0,05$ брали для позначення статистичної достовірності. Дані аналізували із застосуванням точного тесту Фішера, t-тесту, ANOVA і множинного регресійного аналізу. У регресійному аналізі залежної змінної був один з показників результатів, згаданих вище, а незалежні змінні включали, відповідно показникам результатів для передвідпусного періоду. Таким чином, бали, що відображають стан кишечника, кожного індивідуума у відпустці аналізували і порівнювали для різних способів лікування, враховуючи відповідні бали для передвідпусного періоду. При необхідності включали інші незалежні змінні, такі як тривалість лікування, ризик TD в місці відпочинку, недавня історія подорожей і недавні випадки виникнення TD.

Результати

Всього 201 індивідуумів відібрали і випадково розподілили по групах, але 42 з них потім не завершили дослідження, з яких 23 належали до групи плацебо і 19 до випробовуваної групи (B-GOS). У таблиці 5 показана загальна кількість людей, які зареєструвалися і закінчили дослідження, і причини, по яких вони не закінчили дослідження. П'ять індивідуумів не закінчили дослідження в зв'язку з небажаними реакціями, і їх головною скаргою була наявність слабого болю в животі, про який вони докладали під час передвідпусного періоду.

Розподіл місць відпустки був однаковим в групах плацебо і пребіотика (таблиця 2). Дані представлені як середні значення або відносна кількість зареєстрованих людей. Статистичний аналіз проводили із застосуванням ANOVA в Gentstat 10,0 для визначення значних відмінностей між групами. Усього дослідження завершили 159 індивідуумів, з яких 81 застосовували порошок B-GOS і 78 були в групі плацебо. Необхідна інформація підсумована в таблиці 2 з урахуванням вікової групи (середні значення), статі і минулої історії TD.

Дані по частоті випорожнення кишечника для двох часових інтервалів (передвідпусний, відпусний) в двох групах, оснований на аналізі отриманих і заповнених журналів, приведені в таблиці 3 із вказаними статистично значимими відмінностями. Дані представлені у вигляді середніх значень + стандартне відхилення зареєстрованих індивідуумів. Статистичний аналіз проводили із застосуванням множинного регресійного аналізу в Gentstat 10,0 для визначення значних відмінностей між групами і періодами лікування (незалежні змінні включали стать, вік, тривалість подорожі і високий або низький ризик в пункті призначення). Регресійний аналіз показав, що частота випорожнення кишечника (середнє на добу) достовірно збільшувалася під час відпустки в порівнянні з передвідпусним періодом в групі плацебо ($p < 0,05$), але не в групі B-GOS ($p = 0,12$). Середня кількість випорожнень кишечника достовірно не відрізнялася для різних способів лікування під час відпусного періоду, але потрібно зазначити, що вихідний показник (передвідпусний період) був достовірно вищий для групи B-GOS в порівнянні з плацебо, що вказує на помітну гетерогенність серед тих, що приймали засоби відносно середньої добової кількості випорожнень кишечника. Для консистентії калу і болю в животі значні відмінності спостерігали між перед- і відпусним періодами в групі плацебо ($p < 0,05$), але не в групі B-GOS ($p = 0,10$). Між двома способами лікування у відпусний період різниці не було ($p = 0,23$). Такий же аналіз для метеоризму і здуття живота показав, що ні період дослідження, ні лікування не давали достовірного ефекту.

Аналіз клінічних звітів по виникненню діареї і споріднених симптомів показав сильний вплив B-GOS на розвиток і тривалість TD. 31% індивідуумів, що брали участь в дослідженні, повідомляли про діарею під час відпусного періоду. Дані в таблиці 4 представлені у вигляді середніх значень + стандартне відхилення для індивідуумів, що страждали на діарею, або у вигляді тривалості кожного симптому, і ці дані аналізували із застосуванням точного тесту Фішера і множинного регресійного аналізу в Gentstat 10,0 (незалежні змінні: стать, вік, тривалість подорожі і високий або низький ризик в пункті призначення). Дані показують розвиток і тривалість діареї, а також тривалість інших симптомів, таких як біль в животі, блювання, лихоманка, анорексія, головний біль і запаморочення. Точний тест Фішера показав, що достовірно ($p = 0,03$) нижча кількість добровольців, що приймали B-GOS ($n = 19$), страждали на діарею під час відпусного періоду в порівнянні з групою плацебо ($n = 30$). Регресійний аналіз також показав, що тривалість діареї і пов'язаного з нею болю в животі була достовірно нижчою в групі B-GOS в порівнянні з групою плацебо, незалежно від пункту призначення або тривалості відпустки. Для інших симптомів ніякої різниці між двома експериментальними групами не спостерігали. 34% добровольців в групі плацебо застосовували "полегшуючі" лікарські засоби (такі як імодіум, лоперамід або ципрофлоксамін) на противагу 22% з групи B-GOS (дані не представлені). Аналіз загальних відчуттів індивідуумів, який проводили на основі системи оцінки, показав, що індивідууми, які належали до групи B-GOS, повідомляли про кращі ($p < 0,05$)

загальні відчуття відносно свого здоров'я, що індивідууми, які належали до групи плацебо. Аналіз балів (дані не представлені) показав, що індивідууми з групи B-GOS були більш задоволені станом свого здоров'я в порівнянні з групою плацебо.

Висновок

Результати демонструють вражаючі висновки, що стосуються не тільки тривалості, але також і розвитку TD. Достовірна більш низька кількість індивідуумів, що приймали пребіотик B-GOS, страждали на діарею під час відпустки в порівнянні з групою плацебо ($p < 0,05$). Так само, тривалість діареї і болю в животі була достовірно нижчою в групі B-GOS в порівнянні з групою плацебо ($p < 0,05$). У попередньому дослідженні застосування іншого пребіотика (FOS) не надало такого ефекту (Cummings, et al, 2001, Aliment. Pharmacol. Ther., 15, 1139-1145), оскільки розвиток діареї і деякі вимірювання частоти випорожнення кишечника, консистенції і розміру, зареєстровані в журналах, не продемонстрували значних відмінностей між двома групами ні в один з досліджених періодів. Єдиний достовірний ефект був помічений для метеоризму, який достовірно почастішав у групи FOS.

У даному дослідженні пребіотичної композиції B-GOS, що належить до іншого класу, отримували достовірне збільшення частоти випорожнення кишечника, консистенції калу і болю в животі у відпускний період в порівнянні з передвідпускним для групи плацебо, але не для групи B-GOS. Це було очікувано, оскільки частота виникнення діареї було достовірно вище в групі плацебо. Додатково, показано, що тривалість діареї і болю в животі була достовірно нижчою в групі індивідуумів, що приймали B-GOS, в порівнянні з групою індивідуумів, що приймали плацебо.

До даного винаходу можна застосовувати різні модифікації, поліпшення і застосування, відомі фахівцям в даній галузі, і дана заявка охоплює такі варіанти здійснення до меж, дозволених законом. Хоча даний винахід описаний в контексті певних переважних варіантів здійснення, повний об'єм винаходу цим не обмежений, але знаходиться в згоді з об'ємом наступної формули винаходу. Всі посилання, патенти і інші публікації окремо включені в цей документ за допомогою посилання.

Таблиця 1

Критерії включення і виключення

Критерії включення	Критерії виключення
Період подорожі повинен становити мінімум 14 діб і максимум 60 діб	Індивідуум не хоче брати участь
Вік 18 років і більше	Індивідуум приймає пробіотичний або пребіотичний засіб (крім досліджуваного засобу)
Індивідууми хочуть і здатні заносити дані в журнал	Індивідуум не здатний заповнити форму
Індивідууми хочуть і здатні приймати досліджуваний засіб по протоколу	
Індивідууми повинні характеризуватися достатнім загальним станом здоров'я (як визначено дослідниками)	
Здатність добре підтримувати зв'язок з дослідником і виконувати вимоги дослідження	Індивідуум страждає на медичний стан, який викликає регулярні шлунково-кишкові симптоми - тобто, синдром подразненого кишечника, тиреотоксикоз, постваготомічний синдром, діабетичну автономну нейропатію, малабсорбцію, синдром короткого кишечника, хворобу Крона, глютену ентеропатію, виразковий коліт, колишнє хірургічне втручання в травний тракт, кістозний фіброз
Добровольець дав письмову інформовану згоду брати участь і хоче брати участь у дослідженні	

Таблиця 1

Критерії включення і виключення

Критерії включення	Критерії виключення
	<p>Індивідуум регулярно приймає лікарський засіб, що впливає на функції шлунково-кишкового тракту</p> <p>Індивідуум страждає на діабет (тип I або тип II)</p> <p>Індивідуум приймає довгострокові антибіотики (наприклад, від акне або рецидивуючої інфекції сечових шляхів)</p> <p>Індивідуум планує приймати доксициклін як антималярійну профілактику</p> <p>Профілактичне застосування ципрофлоксацину</p> <p>На час, протягом якого індивідуум приймає досліджувану композицію, треба уникати прийому антибіотиків</p> <p>Однак короткочасне застосування антибіотиків у випадку гострого захворювання не являється критерієм виключення</p> <p>Відомі алергічні реакції на молочні продукти</p> <p>Застосування будь-якого іншого експериментального або незареєстрованого лікарського засобу, крім досліджуваного, протягом 30 днів до прийняття першої дози досліджуваної композиції</p> <p>Індивідуум вагітний або який годує</p>

Таблиця 2

Основні характеристики груп пребіотика GOS і плацебо

Вік (середній)	Група В-GOS (n=81)	Група плацебо (n=78)
	38	30
Пункт призначення з високим ризиком (%)	91	88
Подорожували в останні 12 місяців (%)	76	72
Виникнення діареї мандрівників в останні 12 місяців (%)	30	33

Таблиця 3

Частота випорожнення кишечника у добровольців в період дослідження і лікування

Частота випорожнення кишечника	Період	Група В-GOS (n=81)	Група плацебо (n=78)
Випорожнення (середня кількість/доба)	Передвідпускний	1,373 \pm 0,514	1,146 \pm 0,438
	Відпускний	1,286 \pm 0,514	1,292* \pm 0,512
Консистенція калу (середній бал/доба)	Передвідпускний	1,157 \pm 0,328	1,060 \pm 0,295
	Відпускний	1,166 \pm 0,339	1,168* \pm 0,379
Біль в животі (середній бал/доба)	Передвідпускний	0,119 \pm 0,206	0,116 \pm 0,191
	Відпускний	0,183 \pm 0,174	0,231* \pm 0,252
Метеоризм (середній бал/доба)	Передвідпускний	0,227 \pm 0,291	0,242 \pm 0,367
	Відпускний	0,218 \pm 0,268	0,237 \pm 0,337
Здуття живота (середній бал/доба)	Передвідпускний	0,472 \pm 0,477	0,488 \pm 0,439
	Відпускний	0,436 \pm 0,541	0,549 \pm 0,651

* Значна відмінність між періодом дослідження (P<0,05).

Г Значна відмінність між способами лікування (P<0,05).

Таблиця 4

Виникнення діареї і тривалість пов'язаних симптомів під час лікування

Індивідууми з виниклою діареєю	19	30*
Тривалість діареї (середнє число днів)	2,368 \pm 2,060	4,567* \pm 3,026
Тривалість болю в животі (середнє число днів)	2,000 \pm 1,987	3,533* \pm 2,583
Тривалість блювання (середнє число днів)	0,526 \pm 0,722	0,433 \pm 0,675
Тривалість лихоманки (середнє число днів)	0,210 \pm 0,713	0,133 \pm 0,581
Тривалість анорексії (середнє число днів)	0,157 \pm 0,688	0,233 \pm 0,466
Тривалість головного болю (середнє число днів)	0,578 \pm 0,961	0,600 \pm 1,695
Тривалість запаморочення (середнє число днів)	0,663 \pm 0,806	0,800 \pm 1,763

* Значна відмінність між способами лікування (P<0,05).

Таблиця 5

Показує кількість індивідуумів на кожному етапі дослідження

	Bimuno	
	На 100 г	На 5,5 г
Волога	3,4	0,19
GOS	48,5	2,67
Лактоза	26,2	1,44
Моносахариди	12,4	0,68
Осушувач	4,3	0,24
Зола	4,3	0,23
Білок	1,0	0,05

5

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Спосіб запобігання виникненню діареї мандрівників у людини, який включає пероральне введення вказаній людині ефективної кількості композиції, що містить суміш галактоолігосахаридів, де суміш містить дисахариди Gal (β 1-3)-Glc; Gal (β 1-3)-Gal; Gal (β 1-6)-Gal; Gal (α 1-6)-Gal; трисахариди Gal (β 1-6)-Gal (β 1-4)-Glc; Gal (β 1-3)-Gal (β 1-4)-Glc; тетрасахарид Gal (β 1-6)-Gal (β 1-6)-Gal (β 1-4)-Glc і пентасахарид Gal (β 1-6)-Gal (β 1-6)-Gal (β 1-6)-Gal (β 1-4)-Glc.

2. Спосіб за п. 1, де ефективна кількість композиції містить від 1,35 г до 9,6 г галактоолігосахариду у від 2,75 г до 20 г композиції.
3. Спосіб за п. 1, де ефективна кількість композиції містить від 1,96 г до 4,9 г галактоолігосахариду у від 4 г до 10 г композиції.
- 5 4. Спосіб за п. 1, де ефективна кількість композиції містить 2,7 г галактоолігосахариду в 5,5 г композиції.
5. Спосіб за п. 1, де ефективну кількість композиції вводять щодня у вигляді однократної дози.
6. Спосіб за п. 1, де ефективну кількість композиції вводять у вигляді двох окремих доз через декілька годин.
- 10 7. Застосування композиції, що містить суміш галактоолігосахаридів, яка містить дисахариди Gal (β 1-3)-Glc; Gal (β 1-3)-Gal; Gal (β 1-6)-Gal; Gal (α 1-6)-Gal; трисахариди Gal (β 1-6)-Gal (β 1-4)-Glc; Gal (β 1-3)-Gal (β 1-4)-Glc; тетрасахарид Gal (β 1-6)-Gal (β 1-6)-Gal (β 1-4)-Glc і пентасахарид Gal (β 1-6)-Gal (β 1-6)-Gal (β 1-6)-Gal (β 1-4)-Glc в приготуванні лікарського препарату для запобігання виникненню діареї мандрівників.
- 15 8. Застосування за п. 7, де суміш галактоолігосахаридів містить від 1,35 г до 9,6 г галактоолігосахаридів у від 2,75 г до 20 г композиції.
9. Застосування за п. 7, де суміш галактоолігосахаридів містить від 1,96 г до 4,9 г галактоолігосахаридів у від 4 г до 10 г композиції.
- 20 10. Застосування за п. 7, де суміш галактоолігосахаридів містить 2,7 г галактоолігосахаридів в 5,5 г композиції.

Комп'ютерна верстка А. Крулевський

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