



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **27913** (13) **U**  
(51) МПК (2006)  
**A61K 35/74** (2006.01)  
**A61K 9/20**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

(54) ПРОБІОТИЧНИЙ ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ДЛЯ КОРЕКЦІЇ ДИСБІОТИЧНИХ РОЗЛАДІВ

1

2

(21) u200704410

(22) 20.04.2007

(24) 26.11.2007

(72) КОБЕЦЬ МАРИНА МИКОЛАЇВНА, UA,  
ГОРДІЄНКО АНАТОЛІЙ ДМИТРОВИЧ, UA,  
ПАШІНЄВА РАЇСА ОЛЕКСАНДРІВНА, UA

(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ  
УНІВЕРСИТЕТ, UA

(56)

(57) 1. Пробиотичний лікарський засіб для корекції дисбіотичних розладів, який **відрізняється** тим, що виконаний у формі таблетки з вмістом біфідобактерій *Bifidobacterium bifidum* (біфідумбактерин) у кількості  $2,5 \times 10^7$  мікроорганізмів на 1 таблетку, причому таблетки вкриті кишковорозчинною оболонкою, а засіб містить додатково допоміжні формоутворюючі

речовини, які вибрані з переліку: натрію кроскармелоза, крохмаль кукурудзяний, мікрокристалічна целюлоза (МКЦ), аеросил, тальк, магнію стеарат або інші фармацевтично прийнятні речовини аналогічного призначення.

2. Лікарський засіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що містить компоненти наступного складу, мас. %:

біфідумбактерин	60,0-70,0
натрію кроскармелоза	8,0-12,0
крохмаль кукурудзяний	10,0-13,0
МКЦ	1,0-5,0
аеросил	3,0-9,0
тальк	1,0-3,0
магнію стеарат	не більше 1,0.

Корисна модель належить до галузі фармації та медицини, зокрема, до пробіотичних препаратів для біотерапевтичних цілей, і може бути використана для нормалізації мікрофлори шлунково-кишкового тракту, інгібування розвитку патогенних бактерій, лікування та профілактики дисбіозу кишечника різної етіології (під час лікування антибіотиками, сульфаніламидами; при гастроентериті, коліті, гіпо- і анацидних станах); для усунення розладу в травному тракті, попередження утворенню газів, підвищення опірності організму, у комплексній терапії алергічних захворювань шкіри.

Підвищений інтерес до пробіотиків викликаний, з одного боку, зростанням контингенту людей, які потребують корекції аутофлори та, з іншого боку, - прогресом у вивченні ролі мікрофлори людини у підтримці її здоров'я. Сучасні епідеміологічні дослідження свідчать, що майже 90% населення земної кулі тією чи іншою мірою мають порушення у складі мікрофлори, яка складає основу мікроекології організму.

Відомі бактеріотерапевтичні препарати, що пригнічують розвиток патогенних бактерій через заселення кишечника біфідобактеріями, які в

імобілізованому стані забезпечують локальну колонізацію слизових оболонок. Це такі препарати як "Біфідумбактерин сухий", "Біфідумбактерин плюс", "Бібінорм", "Біфацил", тощо.

"Біфідумбактерин сухий" складається з ліофільно висушеної мікробної маси живих біфідобактерій *Bifidobacterium bifidum* 1,791 або ЛВА-3. Одна доза препарату містить  $1 \times 10^7$  мікроорганізмів. Випускається у флаконах по 5 доз. Препарат нормалізує мікрофлору кишечника завдяки живим біфідобактеріям, що мають антагоністичну активність проти широкого спектра патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів. Препарат застосовують для нормалізації мікрофлори кишечника та діяльності шлунково-кишкового тракту, покращення обмінних процесів, попередження розвитку затяжних форм кишкових захворювань, підвищення неспецифічної резистентності організму [Компендиум. Лекарственные препараты, 2003, под. ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова, -Морион, Киев, 2003, Л-116].

Недоліком зазначеного засобу можна вважати спосіб його застосування, який полягає у тому, що ліофілізовані бактерії розводяться кип'яченою водою і через 15-20 хвилин вживаються

(13) U

(11) 27913

(19) UA

всередину. Для реактивації клітин потрібний досить тривалий час та сприятливі умови зовнішнього середовища, які відсутні у травному каналі, у зв'язку з чим відбувається масова загибель клітин, особливо у шлунку і тонкій кишці. Таким чином, стає очевидною основна причина різкого зниження пробіотичної активності препарату *in vivo*, незважаючи на позитивні результати, одержувані *in vitro*.

"Біфідумбактерин плюс" містить у кожній капсулі бактерії *Bifidobacterium bifidum*  $5 \times 10^7$  КУО/г і лактулози 13%. Властивості "Біфідумбактерина плюс" обумовлені синергічною взаємодією його компонентів - біфідобактерій (пробіотика) і лактулози (пребіотика). Рекомендується як джерело лактулози і нормофлори (біфідобактерії) для нормалізації мікрофлори кишечника і функції травлення при дисбіозах [Листок вкладиш Реєстраційний №05.03.02-04/25101 від 19.06.2003].

Недоліками зазначеного засобу можна вважати індивідуальну непереносність лактулози.

Відомий також засіб "Бібінорм", кожна капсула якого містить бактерії *Bifidobacterium bifidum*  $5 \times 10^7$  КУО/г, полігалактуронової кислоти 120мг та лактулози 30мг. "Бібінорм" - спеціалізований для застосування у дітей багатокомпонентний засіб для нормалізації мікрофлори кишечника. Рекомендовано при дисбіозах, гострих кишкових інфекціях, харчових токсикоінфекціях, хронічних запорах, алергічних захворюваннях, в перед і післяопераційному періодах з метою корегування мікробіоценозу кишечника, при захворюваннях кишечника, печінки, підшлункової залози, при терапії антибіотиками, гормонами, нестероїдними анальгетиками. Також рекомендується для профілактики дисбіозу у дітей, які часто хворіють на ГРВІ [Листок вкладиш Реєстраційний №5.10/46202 від 23.12.2002].

"Бібінорм" не рекомендований дітям, які не переносять молочні продукти.

Відомий також засіб "Біфацил", який являє собою суху біомасу живих ліофілізованих лакто- і біфідобактерій у капсулах. Містить не менш  $2 \times 10^7$  КУО/г (сумарна кількість) живих ліофілізованих бактерій *Bifidobacterium adolescentis* і *Lactobacillus acidophilus*. "Біфацил" забезпечує збільшення кількості біфідо-лактобактерій і перевагу облігатної флори в мікробіоценозі кишечника, нормалізуючи тим самим діяльність травного тракту, поліпшуючи обмінні процеси, перешкоджаючи формуванню хронічних форм захворювань кишечника [Листок вкладиш ТУ У 15.5-31517652.002-2001].

З 24 видів біфідобактерій у складі бактеріотерапевтичних препаратів переважно використовують тільки два види: *B. bifidum* і *B. longum*, оскільки в даній групі біфідобактерій частіше зустрічаються активні штами, що простіше ізолювати і культивувати в штучних умовах. Проте вид *B. adolescentis*, що входить до складу "Біфацила", жодного разу не виявлявся у дітей грудного і раннього віку і виділявся тільки в 20% дорослих людей.

Спільним недоліком всіх наведених засобів є відсутність захисної кишкоровозчинної оболонки, що призводить до загибелі значної кількості біфідобактерій у агресивному середовищі шлунка і зниженню пробіотичної активності засобу.

Як прототип заявленого засобу вибраний лікарський препарат "Біфі-форм". Це комбінований препарат, який містить два види натуральних бактерій *Bifidobacterium longum* (не менш  $10^7$ ) та *Enterococcus faecium* (не менш  $10^7$ ), що характерні для нормального кишкового біоценозу. Поживне середовище для даних бактерій - глюкоза безводна, лактулоза, дріжджовий екстракт, камедь. Бактерії, що входять до складу препарату, створюють бар'єр для патогенних бактерій шляхом синтезу антибактеріальних субстанцій та вироблення молочної та оцтової кислоти. Як природні конкуренти за місце у мікробіоценозі вони витіснюють патогенні бактерії, м'яко та ефективно відновлюючи нормальний баланс мікроорганізмів у кишечнику. Препарат призначають при дисбіозі, гострій та хронічній діареї, диспепсії, метеоризмі. Препарат випускають у капсулах, вкритих кишкоровозчинною оболонкою [Компендіум. Лекарственные препараты, 1999/2000, под. ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова, - Морион, Киев, 1999, Л-103].

Проте, "Біфі-форм" не рекомендований людям, які не переносять молочні продукти, тому що у складі даного лікарського препарату міститься лактулоза.

Завданням корисної моделі є створення нового пробіотичного лікарського засобу з вмістом біфідобактерій, представленого у формі таблеток, вкритих кишкоровозчинною оболонкою, який має високу біотерапевтичну активність за рахунок розчинності у певному відділі кишечника, минаючи агресивне середовище шлунка.

Заявлений засіб відрізняється збереженням життєздатності біфідобактерій у процесі зберігання, зручністю у використанні, являє собою пробіотик, що не містить лактозу, позитивно впливає на здоров'я людини, поліпшуючи виживання у кишечнику біфідобактерій, містить *Bifidobacterium bifidum* - найбільш типовий представник біфідобактерій. Мікроорганізми, які входять до складу засобу, найбільш відповідають представникам мікробіоценозу кишечника мешканців України.

Заявлений засіб виконаний у формі таблетки з вмістом біфідобактерій у кількості  $2,5 \times 10^7$  мікроорганізмів на 1 таблетку, причому таблетки вкриті кишкоровозчинною оболонкою.

У відповідності з корисною моделлю допоміжні формують речовини вибрані з переліку: натрію кроскармелоза, крохмаль кукурудзяний, МКЦ, аеросил, тальк, магнію стеарат або інші фармацевтично прийнятні речовини аналогічного призначення.

Заявлений пробіотичний лікарський засіб містить компоненти наступного складу (мас.%):

біфідумбактерин	60,0-70,0
натрію кроскармелоза	8,0-12,0
крохмаль кукурудзяний	10,0-13,0

МКЦ	1,0-5,0
аеросил	3,0-9,0
тальк	1,0-3,0
магнію стеарат	не більше 1,0

Заявлений засіб виконаний у формі таблеток, які займають лідуєче положення у всьому обсязі готових лікарських засобів. Таблетована форма біфідумбактерину зручна у використанні та має багато переваг у порівнянні з іншими лікарськими формами, зокрема, таблетки містять строго визначену оптимальну кількість бактерій.

Заявлений засіб вкритий кишковорозчинною оболонкою. Кишковорозчинні покриття сприяють локалізації лікарської речовини у концентрованому вигляді безпосередньо у потрібному відділі кишечника, усувають диспептичні явища, запобігають розпаду діючої речовини таблетки від впливу кислого середовища шлунка.

Вибір допоміжних речовин заявленого засобу обумовлений вимогами до технологічних та фармакологічних властивостей його лікарської форми - таблетки. Допоміжні речовини, які використовуються у складі заявленого засобу, повинні бути хімічно індиферентними, не повинні пригнічувати ріст біфідобактерій, не повинні негативно впливати на організм хворого, на якість таблеток при їх приготуванні, транспортуванні і збереженні.

Як розпушуючу речовину використовували комбінацію натрію кроскармелози і крохмалю кукурудзяного. Кількість натрію кроскармелози і крохмалю кукурудзяного була обрана на підставі експериментальних досліджень. Виготовлення лікарської форми зі збільшеною кількістю крохмалю кукурудзяного понад 13мас.% обумовлює зменшення кількості натрію кроскармелози, внаслідок чого спостерігається більш довге розчинення таблеток, ніж це передбачено Державною Фармакопеею України. Збільшення кількості натрію кроскармелози за рахунок зменшення кількості крохмалю кукурудзяного є економічно недоцільним, бо призводить до одержання таблеток з більш високою собівартістю при аналогічних показниках якості. Отже, позамежні кількості натрію кроскармелози і крохмалю кукурудзяного у лікарській формі таблетки не дозволяють одержати лікарський засіб, що відповідає вимогам, пред'явленим до лікарської форми "Таблетки".

Як зв'язуючу речовину використовували мікрокристалічну целюлозу (МКЦ). Кількість МКЦ для виготовлення таблеток необхідної міцності визначена у межах 1-5мас.%. Таблетки, отримані з надлишковою кількістю МКЦ (понад 5мас.%), мають високу міцність і не відповідають вимогам, пред'явленим до даної лікарської форми по тесту "Розпадання". Зменшення кількості МКЦ не призводить до одержання таблеток необхідної міцності.

Як ковзку речовину та речовину з вологосорбційними властивостями використовували аеросил. Кількість аеросилу визначена в межах 3-9мас.%. Зниження кількості введеного до складу лікарського засобу аеросилу нижче 3мас.% недоцільно, оскільки субстанція

біфідумбактерину дуже гігроскопічна і таблетка-ядро поглинає вологу, що не дозволяє одержати якісні таблетки-ядра та нанести на них кишковорозчинне покриття. Підвищення кількості аеросилу не призводить до поліпшення ефекту, оскільки 3мас.% аеросилу забезпечують одержання таблеток необхідної якості.

Щоб зменшити прилипання таблеткової маси до прес-інструменту та знизити силу виштовхування таблеток із матриць використовували комбінацію змащувальних речовин - тальку з магнію стеаратом. У ході експериментальних досліджень доведено, що оптимальною є комбінація з вмістом 2мас.% тальку та 1мас.% магнію стеарату. При зменшенні кількості тальку та магнію стеарату відбувається затирання бічної поверхні таблеток, що не дозволяє одержати лікарський засіб, який відповідає вимогам, пред'явленим до даної лікарської форми "Таблетки" по зовнішньому вигляду. Підвищення концентрації тальку до 3мас.% не призводить до поліпшення ефекту.

Заявлений засіб одержують наступним чином.

Просіяні та відважені у необхідній кількості компоненти змішують та піддають прямому пресуванню на таблеткових машинах. Одержані таблетки-ядра вкривають кишковорозчинною оболонкою у дражировальному котлі шляхом розпилювання суспензії плівкоутворювача крізь пневматичну форсунку. В якості кишковорозчинної оболонки може бути використана суспензія плівкоутворювача під торговою назвою ACRYL-EZE.

Корисна моднль ілюструється прикладом.

Приклад

Для одержання 1000 таблеток брали: 200,0г біфідумбактерину, 30,0г натрію кроскармелози, 37,0г крохмалю кукурудзяного, 15,0г МКЦ, 9,0г аеросилу, 6,0г тальку та 3,0г магнію стеарату.

Усі допоміжні речовини попередньо просіювали для очищення від механічних домішок та великих фракцій. Натрію кроскармелозу, крохмаль кукурудзяний та МКЦ просіювали крізь сито з розміром отворів (0,329±0,032)мм; аеросил, тальк та магнію стеарат - крізь сито з розміром отворів (0,2±0,03)мм. Флакони Біфідумбактерину (виробництва ЗАТ "Підприємство з виробництва імунологічних та лікарських препаратів "Біолік", м. Харків) відкривали безпосередньо перед роботою та відразу просіювали крізь сито з розміром отворів 0,5мм.

Змішували 30,0г натрію кроскармелози, 37,0г крохмалю кукурудзяного та 15,0г МКЦ. До суміші у 2 прийоми додавали 200,0г біфідумбактерину. Усі компоненти перемішували протягом (10±2)хв.

До одержаної маси додавали попередньо приготувану опудрюючу суміш, що складається із 9,0г аеросилу, 6,0г тальку та 3,0г магнію стеарату, і ретельно перемішували. Для більш рівномірного розподілу компонентів у масі для таблетування одержану суміш додатково пропускали крізь сито з розміром отворів 0,5мм та переносили у герметичну ємність.

Таблетували приготовану суміш прямим пресуванням на таблеткових машинах. Одержані таблетки-ядра переносили у герметичну ємність.

Одержали 1000 таблеток-ядер наступного складу (мас.%):

біфідумбактерин	66,67
натрію кроскармелоза	10,0
крохмаль кукурудзяний	12,33
МКЦ	5,0
аеросил	3,0
тальк	2,0
магнію стеарат	1,0

Нанесення кишковорозчинного покриття на таблетки-ядра проводили у дражирувальному котлі шляхом розпилювання суспензії плівкоутворювача фірми Colorcon під торговою назвою ACRYL-EZE крізь пневматичну форсунку. Для приготування 100г плівкоутворюючої системи на основі ACRYL-EZE брали 14,0г сухого порошку, поступово заливали його 86,0мл теплої води та розчиняли протягом 30хв.

Заявлений засіб містить живі клітини біфідобактерій, тому його потрібно зберігати у холодильнику при температурі не вище +8°C не більше 12 місяців з дати виготовлення.

Таким чином, заявлено новий лікарський засіб для корекції дисбіотичних розладів, нормалізації мікрофлори кишечника після лікування антибактеріальними засобами, лікування діареї у дітей та дорослих, розладів травлення елементарного походження, метеоризму. Заявлений пробіотик зручний у використанні, має високу біотерапевтичну активність за рахунок локалізації у необхідному відділі кишечника, минуючи агресивне середовище шлунка, збереження життєздатності біфідобактерій у процесі зберігання, містить біфідобактерії, які відповідають представникам мікробіоценозу кишечника мешканців України.

Дорослим та дітям старше 12 років рекомендовано вживати по 2 таблетки три рази на добу. Дітям до 5 років - по 1 таблетці два-три рази на добу, дітям від 5 до 12 років - по 1-2 таблетки три рази на добу. Не слід запивати лікарський засіб гарячими напоями.