

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ  
НА ВИНАХІДВидається під  
відповідальність  
власника  
патенту

## (54) АНТИМІКРОБНИЙ ЗАСІБ "ПОЛІДЕКАНІТ" ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГОСТРИХ КИШКОВИХ ІНФЕКЦІЙ

(21) 99084735

(22) 19 08 1999

(24) 15 03 2001

(46) 15 03 2001 Бюл. № 2, 2001 р.

(72) Блоконь Іоана Федорівна, Спирidonov Володимир Миколайович, Любецька Жанна Андріанівна, Чушенко Валентина Миколаївна, Кобзар Ганна Іванівна

(73) ДЕРЖАВНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

(57) Антимікробний засіб для лікування гострих кишкових інфекцій, що містить нитазол, крохмаль і

цукор, який відрізняється тим, що додатково містить гліцирам декаметоксин, пектин, кислоту сорбінову, натрію хлорид і целюлозу мікрокристалічну при такому співвідношенні компонентів мас. %

Нитазол	0,400-0,600
Гліцирам	0,080-0,120
Декаметоксин	0,008-0,012
Пектин	8,000-12,000
Кислота сорбінова	0,300-0,500
Натрію хлорид	0,700-1,100
Целюлоза мікрокристалічна	16,000-24,000
Крохмаль	16,000-24,000
Цукор	Решта

Винахід відноситься до медицини та хіміко-фармацевтичної промисловості, зокрема до створення виробництва та застосування антимікробних засобів для лікування гострих кишкових інфекцій.

Відомий лікарський засіб "Левоміцетин" у формі таблеток і капсул, що містять 0,1 г, 0,25 г, 0,5 г антибіотику левоміцетину і допоміжні речовини. Застосовують левоміцетин при черевному тифі, паратифах, генералізованих формах сальмонельозів, бруцельозі, туляремії, менінгіті та ін. При лікуванні левоміцетином спостерігаються побічні явища у вигляді диспепсії, подразнення слизових оболонок рота, зеву, шкірний висип та інше. Застосування левоміцетину може супроводжуватись пригніченням мікрофлори кишечника розвитком дисбактеріозу вторинної грибкової інфекції негативним впливом на кровотворну систему (1).

Відомий лікарський засіб "Ампіцилін" у формі таблеток і капсул, що містять 0,25 г ампіциліну — напівсинтетичного антибіотику широкого спектру дії, який є активним по відношенню до грампозитивних та деяких грамотригативних мікроорганізмів. Ампіцилін застосовують при захворюваннях, що викликані змішаними інфекціями, в тому числі і кишковими. При лікуванні ампіциліном можливі алергічні реакції у вигляді шкірного висипу, кропивниці та інше. При тривалому лікуванні ампіциліном ослаблених хворих можливий розвиток суперінфекції, спричиненої стійкими до препарату мікроорганізмами (2).

Відомий лікарський засіб "Ентеросептол" у формі таблеток, що містить 0,25 г 5-хлор-7-йод-8-оксихіноліну і 0,025 г цетилтриметипаномію бромиду (поверхньо-активної та антисептичної речовини). Препарат проявляє антибактеріальну і антипротозойну дію, практично не всмоктується з шлунково-кишкового тракту. "Ентеросептол" застосовують при ферментативній та гнійній диспепсії, діарей, ентероколітах, а також для лікування деяких шлунково-кишкових інфекцій. При прийомі препарату можливі побічні явища у вигляді диспепсії, шкірних висипів, болей у суглобах. Препарат протипоказаний хворим з ураженням периферичної нервової системи, при порушеннях функцій печінки і нирок, при алергії до йоду (3).

Відомий лікарський засіб "Мексаформ" у формі таблеток, що містить 0,2 г 5-хлор-7-йод-8-оксихіноліну, 0,020 г 4-7-фенантролін-5,6-хінону і 0,002 г оксифенону бромиду. "Мексаформ" впливає на протозойну флору кишечника, зменшує бродильні і гнійні процеси, не впливаючи на нормальну флору, усуває спазми і колики, які супроводжують захворювання травних органів. Застосовують препарат при розладах травлення, що супроводжуються метеоризмом, запорами або проносами, при бродильній та гнійній диспепсії і неспецифічних проносах. При прийомі препарату можливі побічні явища у вигляді шкірних висипів, болей у суглобах диспепсії (4).

Відомий лікарський засіб "Інтестопан" у формі таблеток, що містить 0,2 г 5,7-дибром-8-оксид

ноліну і 0,04 г 5,7-дигідром 8-бензоілоксихіналіди-ну. Засіб має антибактеріальну та антипротозойну активність і застосовується при ентероколітах, амебній і баглицарній дизентерії, гнійній диспепсії. При прийомі "Інестопау" можливі побічні явища у вигляді шкірних висипів, болей у органах, диспепсії. Препарат протипоказаний хворим з ураженням периферичної нервової системи, при порушеннях функції печінки та нирок (5).

Відомий антибактеріальний лікарський засіб "Фуразолідон" у формі таблеток, що містить 0,1 г 5-нітрофурфуролу семікарбазону, який діє на різноманітні грампозитивні і грамнегативні бактерії. Препарат застосовують при лікуванні бактеріальної дизентерії. При внутрішньому прийомі препарату можливі побічні явища у вигляді нудоти, запалювання алергічних висипів, зниження апетиту (6).

Відомий лікарський засіб "Фуразолідон" у формі таблеток, що містить 0,05 г фуразолідону, який ефективний по відношенню до грампозитивних та грамнегативних бактерій при захворюваннях шлунково-кишкового тракту при харчових токсикоінфекціях. При прийомі фуразолідону можливі побічні явища у вигляді нудоти, алергічних реакцій, зниження апетиту (7).

Найбільш близьким до заявляемого засобу є "Нітазол" у формі таблеток, що містить 0,1 г нітазолу (2-ацетиламіно-5-нітроітазолу), цукор молочний, талк, кальцію стеарат, крохмаль, цукор. Активна речовина нітазол проявляє антимікробні властивості по відношенню до стафілококів, стрептококів, кишкової палички та деяких інших патогенних мікроорганізмів. Препарат застосовують при лікуванні гострого і хронічного сечостатевого трихомоніозу у жінок і чоловіків, а також для лікування ран, трофічних виразок та інших. Місцеве лікування нітазолом поєднують з призначенням препарату внутрішньо, приймають по 0,1 г нітазолу 3 рази на день. Цикл лікування складається з 15 днів курсу лікування — з 2-3 циклів. При внутрішньому прийомі можливі побічні явища у вигляді головного болю, нудоти, прискореного сечовипускання, нудоти (8).

До причин, що перешкоджають в прототипі і аналогах одержанню технічного результату якого досягають в заявляемому винаході, слід віднести те, що якісний і кількісний склад цих лікарських засобів не дозволяє забезпечити більш високий рівень і широкий спектр специфічної активності, розширити показання для їх застосування, зменшити або виключити негативні побічні явища.

В основу винаходу поставлено завдання створення антимікробного лікарського засобу для лікування гострих кишкових інфекцій, які супроводжуються діареєю з виявленням носійства патогенних кишкових мікроорганізмів шляхом такого якісного та кількісного підбору компонентів, який би забезпечив більш високий рівень і широкий спектр специфічної активності, розширив показання для застосування засобу на основі нітазолу, зменшив або виключив негативні побічні явища.

Поставлене завдання вирішується тим, що антимікробний засіб для лікування гострих кишкових інфекцій, що містить нітазол, крохмаль і цукор відповідно з винаходом, додатково містить гліцирам, декаметоксин, пектин, кислоту сорбінову, нат-

рію хлорид і целюлозу мікрокристалічну при такому співвідношенні компонентів, мас %

Нітазол	0,400–0,600
Гліцирам	0,080–0,120
Декаметоксин	0,008–0,012
Пектин	8,000–12,000
Кислота сорбінова	0,300–0,500
Натрію хлорид	0,700–1,100
Целюлоза мікрокристалічна	16,000–24,000
Крохмаль	16,000–24,000
Цукор	Решта

Технічний результат якого досягають при здійсненні винаходу, полягає у створенні антимікробного лікарського засобу на основі нітазолу з підвищеним рівнем і розширеним спектром специфічної активності з розширеними показаннями для застосування зі зменшенням або виключенням негативних побічних явищ.

Заявляемий засіб "Гранули "Полідекант" у формі одноразових пакетів по 3 г застосовують при гострій кишковій інфекції, що супроводжується профузною діареєю при хронічній діарей з виявленням носійства патогенних кишкових мікроорганізмів в тому числі стафілококів, кишкової палички, шигел, сальмонел, клебсіел, цитробактера, холерного вібриону, при дисбактеріозах, викликаних антибіотикотерапією. Причому нормальна мікрофлора кишечника помірно чутлива до заявляемого засобу. Застосовують по одному пакету 3–4 рази на день.

Наводимо конкретні приклади здійснення винаходу.

**Приклад 1.** Для отримання заявляемого лікарського засобу просіянні порошки нітазолу, натрію хлориду, гліцираму, пектину, целюлозу мікрокристалічної, крохмалю та цукру перемішують. Одержану суміш зволожують водно-спиртовим розчином кислоти сорбінової та декаметоксину і продовжують перемішування до одержання однорідної маси. Вологу масу гранулюють, висушують та просівають. Гранули фасують по 3 г в одноразові пакети. Перед вживанням препарату до вмісту пакета додають 1/4 або 1/2 склянки кип'яченої теплої води і перемішують до повного розчинення гранул.

Заявляемий засіб має таке співвідношення компонентів, мас %

Нітазол	(ФС 42–24–5586)	0,400
Гліцирам	(ВФС 42–419–95)	0,080
Декаметоксин	(ВФС 42–1874–88)	0,008
Пектин	(ОСТ 111–3–82)	8,000
Кислота сорбінова	(ТУ 6–14–358–76)	0,300
Натрію хлорид	(ГФ Х, ст. 311)	0,700
Целюлоза мікрокристалічна	(ВФС 42–2185–93)	16,000
Крохмаль	(ГОСТ 7697–82)	16,000
Цукор	(ДСТУ 22–94)	Решта

**Приклад 2.** Заявляемий лікарський засіб отримують аналогічно прикладу 1 при такому співвідношенні компонентів, мас %

Нітазол	0,500
Гліцирам	0,100
Декаметоксин	0,010
Пектин	10,000
Кислота сорбінова	0,400

Натрію хлорид	0,900
Целюлоза мікрокристалічна	20,000
Крохмаль	20,000
Цукор	Решта

Приклад 3. Заявляемий лікарський засіб отримують аналогічно прикладу 1 при такому співвідношенні компонентів, мас %:

Нітазол	0,600
Гліцирам	0,120
Декаметоксин	0,012
Пектин	12,000
Кислота сорбінова	0,500
Натрію хлорид	1,100
Целюлоза мікрокристалічна	24,000
Крохмаль	24,000
Цукор	Решта

Якісний та кількісний склад компонентів заявляемого засобу "Попідеканіт" повністю вирішує поставлене у винаході завдання по створенню високоєфективного антимікробного засобу для лікування гострих кишкових інфекцій.

Нітазол, який відноситься до похідних нітро-тіазолу (2-ацетиламін-5-нітротіазол), є основною активною речовиною заявляемого засобу. Нітазол має широкий спектр антимікробної дії по відношенню до збудників кишкової, протозойної і гнійної інфекції. Однак, при створенні лікарського засобу на основі нітазолу слід мати на увазі деякі його характерні особливості: гіркий смак, низька розчинність в воді, погана змочуваність водою, погана сипкість, а також побічні явища у вигляді головного болю, нудоти, нездужання та інше. Всі ці недоліки нітазолу автори заявляемого засобу намагалися ліквідувати за рахунок раціонального підбору компонентів складу. При кількісних значеннях нітазолу менше заявляемих не досягається необхідний рівень і спектр специфічної активності заявляемого засобу. Застосування нітазолу у кількості більше заявляемих значень недоцільно і може призвести до появи негативних побічних ефектів, про які згадувалось вище.

Декаметоксин і кислота сорбінова в заявляемому складі виконують декілька функцій: суміш цих компонентів виконує роль консерванту, окрім того їх присутність потенціює антимікробну активність нітазолу, причому декаметоксин використовують у концентрації, яка в два рази менше його терапевтичної дози на прийом. При кількісному вмісті декаметоксину і кислоти сорбінової менше заявляемих значень не досягається необхідний рівень їх властивостей як консервантів і синергістів специфічної дії. Застосування цих компонентів у кількості більше заявляемих значень недоцільно і може призвести до порушень технологічних характеристик при виробництві заявляемого засобу.

Гліцирам у складі заявляемого засобу також є поліфункціональним компонентом. Як поверхнево-активна речовина він поліпшує змочуваність та розчинність в воді практично нерозчинного нітазолу, сприяє кращому розподілу його в лікарській формі, підвищенню рівня всмоктуваності та біодоступності в організмі. Гліцирам виконує роль ко-регенту смаку, а також стабілізатора суспензії, у вигляді якої споживають заявляемий засіб. При концентрації гліцираму менше заявляемих значень його дія не проявляється; застосування його в кон-

центрації більше заявляемих значень є недоцільним.

Застосування 0,9% розчину натрію хлориду (фізіологічний розчин), який нормалізує електrolітний склад крові, є традиційним при гострих діареях, що супроводжуються втратою великої кількості рідини (наприклад, при довготривалому і сильному проносі, при захворюванні холерою, при невимірній блювоті та інше).

Пектин виявляє обволікаючу та пом'якшуючу дію, зменшує подразнення слизової оболонки шлунково-кишкового тракту. Разом з крохмалем і мікрокристалічною целюлозою він адсорбує токсичні речовини в шлунково-кишковому тракті, формує і збільшує об'єм калових мас при проносах, які виникають в результаті гострих кишкових інфекцій. При кількісному вмісті пектину, крохмалю та мікрокристалічної целюлози менше заявляемих значень суттєво знижується рівень антидіарейної активності заявляемого засобу, а також не проявляється в достатній мірі ефект синергізму антимікробної активності. При вмісті цих компонентів у кількості більше заявляемих значень виникають утруднення в технологічному процесі при виробництві гранул заявляемого засобу: волога маса при гранулюванні цементується, погіршуються технологічні характеристики гранул (погана сипкість при гранулюванні, низька розчинність гранул в воді).

Таким чином, раціональний підбір якісного і кількісного складу компонентів заявляемого засобу дозволив зменшити добову дозу активної речовини нітазолу у 6,7 рази, посилити антимікробну активність у 1,3 рази в порівнянні з прототипом, розширити спектр антимікробної дії по відношенню до більшої кількості інфекційних кишкових збудників, включаючи такі небезпечні, як холерний вібріон, сальмонела, шигела та інші. Заявляемий засіб має перед прототипом перевагу у терапевтичній ефективності за рахунок додаткової антидіарейної дії і зниження негативних побічних явищ: наприклад, на відміну від інших засобів антимікробної дії, зокрема, антибіотиків, заявляемий засіб не викликає значних змін у складі нормальної мікрофлори кишечнику.

Експериментальне обґрунтування складу заявляемого засобу здійснювали при вивченні антимікробної активності на різних штаммах мікроорганізмів – збудників гострих кишкових інфекцій, в тому числі і на холерному вібріоні. Для цього використовували різні варіанти складів компонентів заявляемого засобу (таблиця 1), проводячи порівняльний аналіз антимікробної активності всіх зразків.

В таблиці 2 приведені результати досліджень антимікробної активності складів №№ 1–10 у порівнянні з прототипом. Наведені дані підтверджують, що значний вплив на підвищення рівня та розширення спектра специфічної активності заявляемого засобу має кожен з його компонентів у межах заявляемих кількісних значень.

Важливою позитивною властивістю заявляемого засобу є те, що при його застосуванні зберігається нормальна кишкова флора на відміну від більшості сильнодіючих засобів для лікування гострих кишкових інфекцій. Так, при застосуванні антибіотиків можливі побічні явища у вигляді дисбак-

теріозу, діареї, запальних явищ в товстій кишці наприклад, коліт, та інші. В зв'язку з цим були проведені дослідження по лікуванню заявляємим засобом діареї викликані тривалим прийомом великих доз антибіотиків. Результати досліджень свідчать, що заявляємий засіб нормалізує склад мікрофлори і функціональний стан кишечника підвищує його всмоктувальну та травну функції, відновлює порушений електролітний баланс, зменшує частоту дефекацій.

Дані, які одержали в процесі фармакологічних досліджень заявляемого засобу, повністю підтверджуються результатами клінічних випробувань.

Клінічні дослідження заявляемого засобу здійснювались у порівнянні з "Фуразолдоном" (таблетки) на групах з 30 хворих (основна і контрольна). Ці групи складалися з хворих сальмонелозом, шистозом, дизентерією гастроентероколітом. Для оцінки ефективності заявляемого засобу брався до уваги загальний стан хворих, нормалізація випорожнення, відсутність диспептичних явищ, вираженість і динаміка симптомів інтоксикації і депратації, імунологічні показники, показники перекисного окислення ліпідів та інші. Для оцінки безпечності заявляемого засобу досліджувалась переносимість препарату на основі суб'єктивних відчуттів клінічних і лабораторних показників.

Результати клінічних досліджень свідчать, що в групі хворих, яких лікували заявляємим засобом, спостерігається скорочення тривалості діареї, більш швидке купірування симптомів інтоксикації, що підтверджується лабораторними дослідження-

ми, в тому числі і біохімічними методами, досягається значне зниження терміну курсу лікування та купірування проявлень різної інтоксикації (3-4 дні), не спостерігаються негативні побічні явища.

Таким чином, заявляємий лікарський засіб має такий якісний та кількісний склад, який сприяє підвищенню рівня та розширенню спектра його специфічної активності, зберіганню нормальної кишкової флори, зниженню негативних побічних ефектів, що підтверджено результатами фармакологічних та клінічних досліджень.

#### ЛІТЕРАТУРА

- 1 Машковский М. Д. Лекарственные средства Т. 2 – Харьков Торсинг, 1997 – С. 278
- 2 Машковский М. Д. Лекарственные средства Т. 2 – Харьков Торсинг, 1997 – С. 239
- 3 Машковский М. Д. Лекарственные средства Т. 2 – М. Медицина 1977 – С. 251
- 4 Машковский М. Д. Лекарственные средства Т. 2 – М. Медицина 1977 – С. 252-253
- 5 Машковский М. Д. Лекарственные средства Т. 2 – М. Медицина, 1977 – С. 255
- 6 Машковский М. Д. Лекарственные средства Т. 2 – Харьков Торсинг 1997 – С. 325-326
- 7 Машковский М. Д. Лекарственные средства Т. 2 – Харьков Торсинг, 1997 – С. 328-329
- 8 Промышленный регламент на производство таблеток нитазола 0,1 г Минмедпром СССР Одесское производственное химико-фармацевтическое объединение "Биостимулятор" – Одесса 1981 – 59 с. (прототип)

Таблиця 1

Варіанти складів компонентів для дослідження рівня і спектра антимікробної активності заявляемого засобу (№№ 1-10)

№ складу	Нитазол	Декаметоксин	Кислота сорбінова	Глицерин	Натрію хлорид	Пектин	Целюлоза мікрокристалічна	Крокмаль	Цукор
1	0,0025	—	—	—	—	—	—	—	—
2	—	0,00005	—	—	—	—	—	—	—
3	—	—	0,002	—	—	—	—	—	—
4	0,0025	0,00005	0,002	—	—	—	—	—	—
5	0,0025	0,00005	0,002	0,0005	—	—	—	—	—
6	0,0025	0,00005	0,002	0,0005	0,0045	—	—	—	—
7	0,0025	0,00005	0,002	0,0005	0,0045	0,04	—	—	—
8	0,0025	0,00005	0,002	0,0005	0,0045	0,10	0,08	—	—
9	0,0025	0,00005	0,002	0,0005	0,0045	0,05	0,10	0,10	—
10	0,0025	0,00005	0,002	0,0005	0,0045	0,05	0,10	0,10	0,20

Таблиця 2

Дослідження впливу складів №№ 1–10 на рівень і спектр антимікробної активності заявляемого засобу

Тест-мікроорганізми №№ складів	Діаметр зон затримки росту мікроорганізмів (мм):								
	1	2	3	4	5	6	7	10	Прототип
<i>Escherichia coli</i>	18,1	12,2	0	19,2	19,5	19,5	20,8	22,8	18,2
<i>Salmonella enteritidis</i>	16,3	10,5	0	18,1	18,4	18,5	19,1	22,0	16,2
<i>Shigella boydii</i>	15,0	10,4	0	15,1	15,0	15,4	15,9	18,4	15,3
<i>Proteus vulgaris</i>	0	14,6	0	14,6	14,6	14,8	15,2	15,9	0
<i>Proteus mirabilis</i>	0	13,8	0	14,1	14,2	14,2	15,0	15,8	0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	18,2	0	0	18,4	18,4	18,4	18,9	22,7	18,3
<i>Enterobacter aerogenes</i>	14,1	0	0	14,2	14,4	14,4	14,4	15,0	14,2
<i>Citrobacter diversus</i>	18,0	11,3	0	18,3	18,3	18,3	18,3	19,1	18,1
<i>Yersinia enterocolitica</i>	14,0	0	0	13,8	14,2	14,2	14,2	14,6	14,0
<i>Serratia marcescens</i>	18,2	0	0	18,8	18,8	18,8	19,4	22,0	18,3
<i>Edwardsiella tarda</i>	15,0	0	0	14,8	15,2	15,2	16,3	17,6	15,0
<i>Haemophilus alvei</i>	16,3	0	0	16,1	16,2	16,3	16,8	17,8	16,2
<i>Erwinia carotovora</i>	17,1	0	0	17,4	17,7	17,9	18,0	19,4	17,1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	12,1	0	12,2	12,2	12,3	12,3	12,8	0
<i>Staphylococcus aureus</i>	18,2	16,7	18,2	18,4	18,4	18,5	19,5	21,7	18,1
НАГ – сибіон	12,3	0	13,5	13,4	13,6	13,6	14,0	16,7	12,3

---

Тираж 50 екз.

Відкрите акціонерне товариство «Патент»

Україна, 88000, м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101

(03122) 3 – 72 – 89 (03122) 2 – 57 – 03

---