



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **95176** (13) **U**  
(51) МПК (2014.01)  
**A61K 35/66** (2006.01)  
**A61P 1/00**

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

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

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>u 2014 07590</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Висеканцев Ігор Павлович (UA), Бабінець Ольга Михайлівна (UA), Марценюк Валентина Пилипівна (UA)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>07.07.2014</b>	
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>10.12.2014</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>ІНСТИТУТ ПРОБЛЕМ КРІОБІОЛОГІЇ І КРІОМЕДИЦИНИ НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ НАУК УКРАЇНИ, вул. Переяславська, 23, м. Харків, 61015 (UA)</b>
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>10.12.2014, Бюл.№ 23</b>	

**(54) ЗАСІБ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГОСТРИХ КИШКОВИХ ІНФЕКЦІЙ**

**(57) Реферат:**

Засіб для лікування гострих кишкових інфекцій, який містить антимікробний препарат і імуномодулятор, причому додатково містить пробіотик або пробіотики, резистентні до антимікробного препарату, що входить до складу засобу, при цьому всі складові сумісно іммобілізовані в одному гелевому носії.

**UA 95176 U**



Корисна модель належить до експериментальної медицини, зокрема інфектології, і може бути використана в комплексному лікуванні кишкових інфекцій при імунodefіцитних станах різного генезу.

Для лікування гострих кишкових інфекцій застосовують регідратаційні та антибактеріальні засоби, ентеросорбенти, пробіотики [1].

Недоліком цих засобів є те, що вони не забезпечують швидкої мікробіцидної дії через недостатню їх концентрацію безпосередньо в кишечнику.

Крім того, вони мало ефективні при лікуванні хворих із імунodefіцитними станами, особливо коли збудник інфекції резистентний до вибраного антимікробного препарату.

Відомий засіб для лікування дисбактеріозу і урогенітальних інфекцій, до складу якого входять бактерії-еубіотики, імунomodulatory альфа 2-інтерферон і біологічно активні інгредієнти [2].

Недоліком цього засобу є відсутність в ньому антимікробних препаратів, що значно знижує його терапевтичну дію і збільшує терміни лікування.

Відомий засіб для лікування бактеріальних інфекцій, який включає коліпротейний бактеріофаг [3].

Недоліком цього засобу є довготривалість лікування через відсутність в ньому пробіотиків. Засіб також має низьку ефективність при імунodefіцитних станах.

Відомий засіб для лікування гострих кишкових інфекцій, який являє собою суміш антибіотика і комплексу імунoglobulinів до ентеробактерій різних родів, стафілококів і ротавірусів [4].

Недоліками цього засобу є низька ефективність в разі резистентності збудника до антибіотика та тривалий термін відновлення мікрофлори кишечника у зв'язку з відсутністю в складі препарату пробіотиків.

Найбільш близьким до заявленого є засіб для лікування кишкової інфекції, який містить неспецифічний імунomodulatory, за який використовують протеолітичний фермент та антимікробний препарат [5].

Однак цей засіб має низьку терапевтичну дію в разі імунodefіцитних станів, оскільки ферменти виявляють слабку імунomodulatory дію, а також в разі резистентності збудника до антимікробного препарату.

Крім того, у зв'язку з тим, що засіб не містить пробіотика, при лікуванні необхідно додатково використовувати пробіотик, при цьому існує ризик, що він є чутливим до антимікробного препарату, який входить до складу засобу, і може значно затягнути процес відновлення мікрофлори кишечника.

В основу корисної моделі поставлено задачу створити більш ефективний препарат для лікування гострих кишкових інфекцій, який би забезпечив швидке відновлення кишкової мікрофлори при імунodefіцитних станах та в разі резистентності збудників до антимікробних препаратів.

Поставлена задача вирішується тим, що засіб, який включає антимікробний препарат і імунomodulatory, згідно з корисною моделлю, додатково містить пробіотик або пробіотики, резистентні до антимікробного препарату, а в разі резистентності збудника до антимікробного препарату до складу засобу вводять також бактеріофаг, специфічний до збудника. Складові засобу сумісно іммобілізовані в одному гелевому носії.

Засіб дозволяє при експериментальній гострій кишечній інфекції у імуносупресованих мишей в разі чутливості збудника до антимікробного препарату скоротити терміни вилучення збудника із кишечника та відновлення кишкової мікрофлори на 2 доби. В разі резистентності збудника до антимікробного препарату засіб забезпечує 100 % збереженість життєздатності тварин та зменшення терміну вилучення збудника на 5 діб, а терміну відновлення кишкової мікрофлори - на 2 доби у порівнянні з прототипом.

Засіб одержують таким чином.

В гель вносять антимікробний препарат, імунomodulatory, пробіотик або декілька пробіотиків, а в разі резистентності збудника інфекції до антимікробного препарату - додатково бактеріофаг. Усі компоненти вносять із розрахунку одна терапевтична середньодобова доза в 1 мл гелевого носія. Отриману суміш гранулюють, після чого препарат готовий до використання.

Отриманий засіб зберігають при низьких температурах.

Вводять засіб перорально.

Ефективність заявленого засобу підтверджується прикладами.

Приклад 1.

Дослідження проводили на білих рандомбредних лабораторних мишах віком 7-8 місяців з масою 18-20 г.

Імуносупресію викликали внутрішньом'язовим введенням 2,5 % суспензії гідрокортизону ацетату із розрахунку 0,125 мг/100 г маси тіла. Кишкову інфекцію викликали через 6 діб внутрішньошлунковим введенням клінічного ізоляту *Klebsiella pneumoniae*, чутливого до антимікробних препаратів, ципрофлоксацину та ампіоксу. Інфікуюча доза *K. pneumoniae* складала  $10^7$  КОЕ. Через 24 години протягом п'яти діб один раз на добу тваринам вводили через шлунок засіб, який заявляється, та контрольні композиції складових. Всього було 5 наступних груп по 15 тварин в кожній.

Контроль - тварини з експериментальною інфекцією без лікування.

Група 1 - тварини, яким проводили лікування ципрофлоксацином та пробіотиком *L.bulgaricus*.

Група 2 - тварини, яким проводили лікування ампіоксом та пробіотиком *L.bulgaricus*.

Група 3 - тварини, яким проводили лікування гранулами альгілату натрію, покритими розпиленням зрідженого ацетофталату целюлози. Гранули містили ципрофлоксацин та хемотрипсин (0,12 мг/кг). Окремо тваринам вводили пробіотик *L.bulgaricus*.

Група 4 - тварини, яким проводили лікування заявленим засобом - гранулами альгілату натрію, в яких були іммобілізовані ципрофлоксацин, пробіотик *L.bulgaricus*, імуномодулятор "Нуклеїнат".

Результати дослідження наведені в табл. 1.

В контрольній групі, в якій не проводили лікування, загинули усі тварини. В групах 1, 2 (лікування ципрофлоксацином або ампіоксом і пробіотиком *L.bulgaricus*) усі тварини вижили. *K. pneumoniae* вилучали із кишечника протягом 5 діб, кишкова мікрофлора відновилася через 18 діб. В групі 3 (лікування за прототипом - гранулами альгілату натрію, покритими ацетофталатом целюлози, з ципрофлоксацином та хемотрипсином та окреме введення пробіотика *L.bulgaricus*) усі тварини вижили. *K. pneumoniae* вилучали із кишечника протягом 5 діб, кишкова мікрофлора відновилася через 17 діб. В групі 4 (засіб, що заявляється - лікування гранулами альгілату натрію з ципрофлоксацином, пробіотиком *L.bulgaricus* і імуномодулятором "Нуклеїнат") усі тварини вижили. *K. pneumoniae* вилучали із кишечника протягом 3 діб, кишкова мікрофлора відновилася через 15 діб.

Результати цього експерименту свідчать про те, що застосування засобу, який пропонується, при лікуванні кишкової інфекції у імуносупресованих тварин та в разі чутливості збудника до антимікробних препаратів, дозволяє скоротити терміни вилучення збудника із кишечника на 2 доби та відновлення кишкової мікрофлори на 2 доби у порівнянні із прототипом.

Приклад 2.

Дослідження проводили на білих рандомбредних лабораторних мишах віком 7-8 місяців з масою 18-20 г.

Імуносупресію та інфікування тварин проводили так, як в прикладі 1. Тварин інфікували клінічним ізолятом *K. pneumoniae*, резистентним до ципрофлоксацину та ампіоксу.

Через 24 години протягом п'яти діб один раз на добу тваринам вводили через шлунок засіб, який заявляється (композиція з бактеріофагом), та контрольні композиції складових. Всього було 6 наступних груп по 15 тварин в кожній.

Контроль - тварини з експериментальною інфекцією без лікування.

Група 1 - тварини, яким проводили лікування ципрофлоксацином і препаратом бактеріофага ("Препарат бактеріофага клебсієл полівалентний", РФ).

Група 2 - тварини, яким проводили лікування ампіоксом і препаратом бактеріофага.

Група 3 - тварини, яким проводили лікування за прототипом - гранулами альгілату натрію, покритими ацетофталатом целюлози із ципрофлоксацином та лізоцимом. Окремо тваринам вводили пробіотик *S.bouardii*.

Група 4 - тварини, яким проводили лікування за прототипом - гранулами альгілату натрію, покритими ацетофталатом целюлози із ампіоксом та хемотрипсином. Окремо тваринам вводили пробіотик *S. bouardii*.

Група 5 - тварини, яким проводили лікування заявленим засобом - гранулами альгілату натрію, в яких були іммобілізовані ципрофлоксацин, пробіотик *S.bouardii*, імуномодулятор "Нуклеїнат", препарат бактеріофага.

Результати дослідження наведені в табл. 2.

В контрольній групі загинули усі тварини. В групах 1, 2 (лікування антимікробними препаратами та препаратом бактеріофага) загинуло по 3 тварини. *K. pneumoniae* вилучали із кишечника протягом 4 діб, кишкова мікрофлора відновилася через 18-18,5 доби. В групах 3, 4 загинуло, відповідно, 13 та 12 тварин. *K. pneumoniae* вилучали із кишечника протягом 8 діб, кишкова мікрофлора відновилася через 17 діб. В групі 5 усі тварини вижили. *K. pneumoniae* вилучали із кишечника протягом 3 діб, кишкова мікрофлора відновилася через 15 діб.

Таким чином, лише лікування засобом, який пропонується, забезпечило 100 % збереженість життєздатності тварин, інфікованих резистентним до антимікробних препаратів збудником, та зменшило термін вилучення збудника на 5 діб, а відновлення кишкової мікрофлори - на 2 доби у порівнянні з прототипом.

5

Таблиця 1

Результати лікування імуносупресованих мишей із експериментальною інфекцією *K. pneumoniae*

Групи експериментальних тварин, n=15	Летальність, кількість тварин, $\bar{X} \pm S\bar{x}$	Термін вилучення <i>K. pneumoniae</i> із кишечника виживших тварин, доба $\bar{X} \pm S\bar{x}$	Термін відновлення кишкової мікрофлори, доба $\bar{X} \pm S\bar{x}$
Контроль - експериментальна інфекція	15,0	-	-
Група 1 - лікування ципрофлоксацином та <i>L.bulgaricus</i>	0	5,0±1,0	18,0±1,5
Група 2 - лікування ампіоксом та <i>L.bulgaricus</i>	0	5,0±1,5	18,0±2,0
Група 3 - лікування за прототипом гранулами альгінату натрію з ципрофлоксацином та хемотрипсином, окремо вводили <i>L.bulgaricus</i>	0	5,0±1,0	17,0±1,0
Група 4 - лікування заявленим засобом, гранулами альгінату натрію, в яких були іммобілізовані ципрофлоксацин, пробіотик <i>L.bulgaricus</i> , імуномодулятор "Нуклеїнат"	0	3,0±1,0	15,0±1,0

Примітки:

$\bar{X}$  - середнє арифметичне;

$S\bar{x}$  - середнє квадратичне відхилення.

Таблиця 2

Результати лікування імуносупресованих мишей із експериментальною інфекцією штамом *K. pneumoniae*, резистентним до ципрофлоксацину та ампіоксу

Групи експериментальних тварин, n=15	Летальність, кількість тварин, $\bar{X} \pm S\bar{x}$	Термін вилучення <i>K. pneumoniae</i> із кишечника виживших тварин, доба $\bar{X} \pm S\bar{x}$	Термін відновлення кишкової мікрофлори, доба $\bar{X} \pm S\bar{x}$
Контроль - експериментальна інфекція	15,0	-	-
Група 1 - лікування ципрофлоксацином та препаратом бактеріофага	3,0	4,0±1,0	18,0±2,0
Група 2 - лікування ампіоксом та препаратом бактеріофага	3,0	4,0±1,0	18,5±2,0
Група 3 - лікування за прототипом гранулами альгінату натрію з ципрофлоксацином та лізоцином, окремо вводили <i>S. boulardii</i>	13,0	8,0±1,0	17,0±1,0
Група 4 - лікування за прототипом гранулами альгінату натрію з ампіоксом та хемотрипсином, окремо вводили <i>S.boulardii</i>	12,0	8,0±1,0	17,0±1,0
Група 5 - лікування заявленим засобом, гранулами альгінату натрію, в яких були іммобілізовані ципрофлоксацин, <i>S.boulardii</i> , імуномодулятор "Нуклеїнат", препарат бактеріофага	0	3,0±1,0	15,0±2,0

Примітки:

$\bar{X}$  - середнє арифметичне;

$S\bar{x}$  - середнє квадратичне відхилення.

Джерела інформації:

1. Протокол лікування гострих кишкових інфекцій у дітей (Затверджено наказом МОЗ України 20.12.07 № 803).

10

2. Патент РФ № 2146526, МПК А61К35/00, А61К38/00, А61К9/00, публ. 20.03.2000. Лечебно-профилактический препарат в твердой и мягкой формах и способ профилактики и лечения дисбактериоза и урогенитальных инфекций.

3. Патент України № 80884, МПК А61К 31/00, публ. 10.06.2013. Спосіб потенціювання дії антибактеріальних препаратів з групи фторхінолонів.

4. Патент РФ № 2503451, МПК А61К 31/165, А61К 39/395, А61Р 31/00, публ. 10.01.2014.

5. Патент РФ № 2113220, МПК А61 К9/00, А61 К38/00, публ. 20.06.1998. Композиция, способ лечения кишечной инфекции, способ неспецифической стимуляции иммунной системы, способ доставки биологически активного материала в верхние отделы тонкого кишечника.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

1. Засіб для лікування гострих кишкових інфекцій, який містить антимікробний препарат і імуномодулятор, який **відрізняється** тим, що додатково містить пробіотик або пробіотики, резистентні до антимікробного препарату, що входить до складу засобу, при цьому всі складові сумісно іммобілізовані в одному гелевому носії.

2. Засіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що в разі резистентності збудника до антимікробного препарату, він додатково містить бактеріофаг, специфічний до збудника.

---

Комп'ютерна верстка Д. Шеверун

---

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