



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 43830

(13) C2

(51) B A61K31/43, A61K31/70, A61K31/44,  
A61K31/335, A61P1/04МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД(54) ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГАСТРИТУ ТА ПЕПТИЧНОЇ ВИРАЗКИ, СПОСІБ  
ЙОГО ОДЕРЖАННЯ ТА СИНЕРГІЧНА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМБІНАЦІЯ

1

2

(21) 94105962

(22) 20 04 1993

(24) 15 01 2002

(46) 15 01 2002, Бюл. № 1, 2002 р

(86) PCT/SE93/00327, 20 04 1993

(31) 9201297-0

(32) 24 04 1992

(33) SE

(31) 9300029-7

(32) 08 01 1993

(33) SE

(72) Еек Арне Торстен, SE, Сйостранд Свен Ерік,  
SE

(73) АСТРАЗЕНЕКА АБ, SE

(56) Logan et al, "Clarithromicin and omeprazole for  
Helicobacter pylori"// The Lancet, 07 1992, V 340, p  
239, C Stewart Goodwin et al, "Peptic ulcer disease  
and Helicobacter pylori infection"// Current Science,  
1992, V 8, P 122-127, WO, AI, 9204898, WO, AI,  
9009175(57) 1 Синергическая фармацевтическая комби-  
нация вещества, оказывающего ингибирующее  
действие на секрецию желудочной кислоты и по-  
вышающего внутрижелудочную величину pH, и  
кислоторазлагаемого антибактериального соеди-  
нения, за исключением комбинации омепразола и  
кларитромицина2 Фармацевтическая комбинация по п 1, отли-  
чающаяся тем, что веществом, оказывающим  
ингибирующее действие на секрецию желудочной  
кислоты, является ингибитор протонного насоса3 Фармацевтическая комбинация по п 2, отли-  
чающаяся тем, что ингибитором протонного насо-  
са является 5-метокси-2-[(4-метокси-3,5-диметил-  
2-пиридинил)метил]-сульфинил)-1Н-бензимидазол  
(омепразол) или его фармацевтически приемле-  
мая соль4 Фармацевтическая комбинация по п 2, отли-  
чающаяся тем, что ингибитором протонного насо-  
са является лансопразол или его фармацевтиче-  
ски приемлемая соль5 Фармацевтическая комбинация по п 1, отли-  
чающаяся тем, что веществом, оказывающим  
ингибирующее действие на секрецию желудочной  
кислоты, является гистаминовый H<sub>2</sub>-блокатор или  
его фармацевтически приемлемая соль

6 Фармацевтическая комбинация по п 1, отли-

чающаяся тем, что она оказывает воздействие на  
гастрит и пептическую язву, вызванных микроба-  
ми7 Фармацевтическая комбинация по п 1, отли-  
чающаяся тем, что она оказывает воздействие на  
гастрит и пептическую язву, вызванных  
Helicobacter pylori8 Фармацевтическая комбинация по п 1, отли-  
чающаяся тем, что кислото-разлагаемым анти-  
бактериальным соединением является бензилпи-  
нициллин9 Фармацевтическая комбинация по п 1, отли-  
чающаяся тем, что кислото-разлагаемым анти-  
бактериальным соединением является слабоос-  
новный антибиотик10 Фармацевтическая комбинация по п 9, отли-  
чающаяся тем, что слабоосновным антибиотиком  
является эритромициновое основание11 Фармацевтическая комбинация по п 9, отли-  
чающаяся тем, что антибиотиком является кла-  
ритромицин12 Фармацевтическая комбинация по п 1, отли-  
чающаяся тем, что ингибитором протонного насо-  
са является омепразол, а кислоторазлагаемым  
антибактериальным соединением является эрит-  
ромицин13 Фармацевтическая комбинация по п 1, отли-  
чающаяся тем, что ингибитором протонного насо-  
са является лансопразол, а кислоторазлагаемым  
антибактериальным соединением является кла-  
ритромицин14 Фармацевтическая комбинация по п 1, отли-  
чающаяся тем, что веществом, оказывающим  
ингибирующее действие на секрецию желудочной  
кислоты является гистаминовый H<sub>2</sub> блокатор, а  
кислоторазлагаемым антибактериальным соеди-  
нением является кларитромицин15 Фармацевтическая комбинация по п 1, ис-  
пользуемая для производства лекарственного  
средства для лечения гастрита и пептической яз-  
вы16 Фармацевтическая комбинация по п 1, ис-  
пользуемая для производства лекарственного  
средства, усиливающего биодоступность кисло-  
торазлагаемого антибактериального соединения17 Фармацевтический препарат для лечения га-  
стрита и пептической язвы, вызванных

(13) C2

(11) 43830

(19) UA

*Helicobacter pylori*, в котором активными ингредиентами являются вещество, оказывающее ингибирующее действие на секрецию желудочной кислоты и повышающее внутрижелудочную величину pH, и кислоторазлагаемое антибактериальное соединение, за исключением комбинации омепразола и кларитромицина

Настоящее изобретение относится к комбинации или сочетанию вещества, обладающего способностью ингибировать секрецию желудочного сока (желудочной кислоты), то есть вещества, которое повышает внутрижелудочную pH, например, ингибитора протонного насоса, вещества, блокирующего, гистаминовые рецепторы  $H_2$ , и одного или более антибактериальных соединений, разлагаемых кислотой

Предпосылки к созданию изобретения

В настоящее время лечение язвенной болезни желудка ставит своей целью снижение секреции кислоты желудком, что приводит к заживлению повреждению желудочно-кишечного тракта. Ингибиторы кислотной секреции желудка, в частности, ингибиторы протонного насоса, вызывают быстрое облегчение болей и других симптомов, связанных с язвенной болезнью. Однако, рецидивы этой болезни являются подлинным фактом. Поскольку антисекреторная терапия желудка приводит лишь к уменьшению главного раздражающего фактора, желудочной кислоты, на вероятную причину этой болезни, *Helicobacter pylori*, воздействия не происходит (Ранее *Helicobacter pylori* называли *Campylobacter pylori*)

На *Helicobacter pylori* действуют некоторые антибиотики, например, макролиды и пенициллины, как было показано в опытах *in vivo* и *in vitro*. Однако, эти продукты в присутствии кислоты желудка разлагаются на метаболиты, не обладающие антибактериальными свойствами, что резко уменьшает их антибактериальную эффективность. В связи с широким применением антимикробных препаратов для лечения инфекционных заболеваний или для других целей, и с последующим возникновением устойчивых к лекарствам штаммов, дисбактериозов, изменений в течение инфекционных заболеваний, и т.д., существует постоянная потребность в создании новых антимикробных агентов или их комбинаций

Современное состояние проблемы

Протонные ингибиторы, например, омепразол и его фармацевтически приемлемые соли, которые используются в настоящем изобретении, являются известными соединениями, например из европейских патентов 5129 и 124495, и могут быть приготовлены с помощью известных методик. Из патента США 5093342 известно также, что омепразол можно применять для лечения инфекций, вызванных *Helicobacter*. Ранее, в WO 92/04898, было предложено использовать специфический антибиотик, амоксициллин, стабильный в желудочной кислоте, в сочетании с пантопразолом, для лечения язв двенадцатиперстной кишки. Никаких конкретных данных испытаний не приводится в

18. Способ получения фармацевтического препарата по п. 17, в котором вещество, оказывающее ингибирующее действие на секрецию желудочной кислоты и повышающее внутрижелудочную величину pH, вводят в тот же препарат, что и кислоторазлагаемое антибактериальное соединение

указанном документе. Ранее Заявителем также было описано применение амоксициллина в сочетании с омепразолом, для лечения язв двенадцатиперстной кишки

Из некоторых источников, например, Science, March, 22, 1946, p 359-361, известно, что, если разлагаемые кислотой пенициллины принимают орально, они будут разрушаться кислотным содержанием желудка

Помимо этого, в Eur J Clin Microbiol Infect Dis, August 1988, p 566-569 приводят сведения о том, что некоторые разлагаемые кислотой антибиотики активны *in vitro* против *Helicobacter pylori*

Описание изобретения

В настоящее время неожиданно было обнаружено, что комбинация вещества с ингибирующим действием на кислотную секрецию желудка, которое повышает pH желудочного содержимого, например, ингибитора протонного насоса, или вещества, блокирующего гистаминовые рецепторы  $H_2$ , и одного или более антибактериальных соединений, разлагаемых кислотой, создает высокую концентрацию в плазме антибиотика после орального приема

С помощью уменьшения кислотности в желудке можно значительно повысить биологическую доступность разрушаемых кислотой антибиотиков, оставляя таким образом, большую часть заданной дозы соединения, доступной для местного антибактериального воздействия, а также для всасывания. Выбор антибиотиков узкого спектра, например, бензил-пенициллина, является благоприятным, поскольку такие антибиотики почти не имеют побочных эффектов. В связи с известными физико-химическими свойствами слабых оснований, таких как омепразол, выбор слабых оснований, например, эритромицина, благоприятствует увеличенной аккумуляции антибиотика в стенке желудка и желудочных криптах, где обитают микробы, например, *Helicobacter pylori*

Таким образом, посредством комбинирования компонентов настоящего изобретения, достигается синергизм антибактериального эффекта антибиотических соединений, в результате чего повышается терапевтическая эффективность

Новая комбинация специально направлена на лечение заболеваний желудка, например, на лечение инфекций, вызванных *Helicobacter pylori*. *Helicobacter pylori* является грамотрицательной спириллой, которая заселяет слизистую желудка. Лечение широко распространенными кислотонестойчивыми или разрушаемыми кислотой антибиотиками не дает удовлетворительного результата

Комбинация 5-метокси-2-[(4-метокси-3,5-

диметил-2-пиридинил)метил]-сульфинил]-Н-бензимидазола (тривиальное название - омепразол) или его фармацевтически приемлемых солей и разлагаемого кислотой антибиотика дает особенно высокую концентрацию последнего в плазме крови после орального введения

Соль омепразола, согласно настоящему изобретению, является щелочной фармацевтически приемлемой солью. Примеры таких солей включают неорганические соли, такие как соли щелочных металлов, например, натриевая соль, калиевая соль и т.д., соли щелочноземельных металлов, например, кальциевая соль, магниевая соль и т.д., соль аммония, органические соли, такие как соли органических аминов, например, соль триметиламина, соль триэтиламина, соль пиридина, соль прокаина, соль пиколина, соль дициклогексиламина, соль N,N-ди-бензилэтилендиамина, соль N-метилглюкамина, соль диэтанолamina, соль триэтанолamina, соль трис(гидроксиметиламино)метана, соль фенилэтилбензиламина, соль дибензилэтилендиамина

Согласно настоящему изобретению, могут использоваться также другие ингибиторы протонного насоса, такие как лансопразол

Антибиотик, используемый в комбинации, должен обладать биологической доступностью, которая может быть улучшена повышением внутрижелудочной pH. Он должен быть также антимикробным соединением с очень узким спектром действия, например, бензилпенициллином

Другими примерами являются кислотнестойчивые (кислото-разрушаемые) или полустойчивые к кислоте макролиды, например, основание эритромицина и кларитромицин (Nakagawa и др., Chem Pharm Bull., 1992, 40, 725-28). Другими примерами являются антибиотики и/или их соли, которые фармацевтически приспособлены к защите от кислоты, например, энтеросолюбильным покрытием (например, Ery-Max<sup>®</sup>)

Антибактериальная активность против *Helicobacter pylori*, как показывают величины МИК, макролидов резко снижалась с понижением pH среды *in vitro* (Melanoski и др., ICAAC, 1992, реферат 713, стр. 229)

Комбинация, согласно настоящему изобретению, может быть приготовлена в виде одной лекарственной формы, включающей оба активных ингредиента или в виде двух отдельных таблеток или капсул, в виде порошка или микстуры, растворимых таблеток или раствора

Активные ингредиенты, согласно настоящему изобретению, вводят в виде фармацевтического препарата, содержащего активные ингредиенты сами по себе (например, свободное основание в случае эритромицина) или в случае омепразола, также в виде их солей в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем, оральным или парентеральным путем. Вышеупомянутый носитель может быть твердым, полутвердым или жидким, или капсулой. Совместимые лекарственные формы включают различные типы таблеток, капсул, гранул, порошок, жидких препаратов для орального приема, растворов для инъекций и т.д. Содержание активных ингредиентов обычно составляет от 0,1 до 100 весовых процентов,

предпочтительно, от 0,1 до 95 весовых процентов

При приготовлении фармацевтического препарата для орального применения активный ингредиент можно сочетать с твердым носителем, таким как лактоза, сахароза, сорбитол, маннитол, крахмал, амилопектин, производные целлюлозы или желатин, и также со смазочным агентом, таким как стеарат магния, стеарат кальция или воск полиэтиленгликоля. Полученную композицию затем прессуют в таблетки. Таблетки в оболочке или драже можно приготовить, покрывая ядро, приготовленное, как описано выше, густым сахарным сиропом, содержащим аравийскую камедь, желатин, тальк, диоксид титана и т.п. или лаком, приготовленным с летучим органическим растворителем или смесью растворителей

Мягкие желатиновые капсулы можно приготовить, наполняя капсулы композицией, включающей активный ингредиент и какое-либо из известных растительных масел. Твердые желатиновые капсулы можно приготовить, наполняя капсулы гранулами, содержащими активный ингредиент и твердый носитель, такой как лактоза, сахароза, сорбитол, маннитол, картофельный крахмал, кукурузный крахмал, амилопектин, производные целлюлозы или желатин

Дозировка омепразола или его соли и антибиотика зависит от индивидуальной потребности (например, состояния пациента, веса тела, возраста, пола и т.п.), а также от способа введения. В общих чертах, оральная дозировка может варьировать от 1 до 200 мг омепразола в день и до 10 г кислото-разрушаемого антибиотика для взрослого человека. Доза может вводиться один раз или несколькими разделенными дозами

Фармакологические испытания

Восьми добровольцам вводили бензилпенициллин отдельно и в комбинации с омепразолом и измеряли концентрацию антибиотика в плазме крови. Когда вводили один бензилпенициллин, его концентрация в плазме была, недостаточной для терапевтического эффекта (Таблица 1). Когда бензилпенициллин вводили в комбинации с омепразолом, достигалась терапевтически эффективная концентрация его в плазме (Таблица 2). Сходные результаты были получены после орального введения лактобионата эритромицина до и после омепразол-индуцированного сокращения секреции кислоты у человека (Таблицы 3 и 4). Полуразлагаемые макролиды, например, Ery-Max<sup>®</sup> и кларитромицин до некоторой степени всасывались (Таблицы 5 и 7). Однако, после введения ингибитора кислотной секреции, омепразола, наблюдалось значительное увеличение биологической доступности макролидов, о чем свидетельствует различие в  $C_{\text{макс}}$  и AUC у здоровых добровольцев (Таблицы 6 и 8). Сравните также рис. 1 и 2, показывающие точные концентрации в плазме Ery-Max<sup>®</sup> и кларитромицина с омепразолом и без него. Высокие концентрации антибиотиков в плазме после сокращения секреции желудочной кислоты свидетельствуют о значительном уменьшении распада в желудке применяемых антибиотиков. Это приводит к увеличению количества активного антибиотика в полости желудка, что, в свою очередь, приводит к увеличению местного антимик-

робного эффекта Это также ведет к увеличению количества антибиотика, доступного для всасывания, в результате чего повышаются уровни антибиотика в плазме и тканях (повышается биологи-

ческая доступность) Наилучшим вариантом осуществления настоящего изобретения является комбинирование омепразола с эритромицином

Таблица 1

Концентрация бензилпенициллина в плазме после орального приема дозы 1,0г  
(без омепразола)

| Номер испытуемого | Концентрация в плазме мг/л |       |       |       |         |       |       |       |       | C <sub>макс</sub> мг/л | AUC мг/л |
|-------------------|----------------------------|-------|-------|-------|---------|-------|-------|-------|-------|------------------------|----------|
|                   | 15'                        | 30'   | 45'   | 1 час | 1,5 час | 2 час | 3 час | 4 час | 6 час |                        |          |
| 1                 | 0,24                       | 0,50  | 0,54  | 0,41  | 0,22    | 0,135 | 0,074 | <0,02 | <0,02 | 0,54                   | 0,81     |
| 2                 | 0,53                       | 1,60  | 1,47  | 1,24  | 0,52    | 0,30  | 0,14  | 0,063 | <0,02 | 1,60                   | 2,06     |
| 3                 | 0,23                       | 0,51  | 0,45  | 0,37  | 0,21    | 0,11  | 0,051 | 0,016 | <0,02 | 0,51                   | 0,69     |
| 4                 | 0,076                      | 0,23  | 0,20  | 0,15  | 0,084   | 0,053 | 0,044 | 0,023 | <0,02 | 0,23                   | 0,38     |
| 5                 | 0,26                       | 0,50  | 0,41  | 0,40  | 0,28    | 0,17  | 0,71  | 0,042 | <0,02 | 0,50                   | 0,84     |
| 6                 | 0,33                       | 0,37  | 0,26  | 0,20  | 0,099   | 0,051 | 0,038 | <0,02 | <0,02 | 0,37                   | 0,48     |
| 7                 | 0,17                       | 0,26  | 0,23  | 0,17  | 0,14    | 0,075 | 0,027 | <0,02 | <0,02 | 0,26                   | 0,39     |
| 8                 | 0,104                      | 0,125 | 0,124 | 0,121 | 0,062   | 0,050 | 0,021 | <0,02 | <0,02 | 0,125                  | 0,39     |
| Среднее           | 0,24                       | 0,51  | 0,46  | 0,38  | 0,20    | 0,118 | 0,058 | <0,03 | <0,02 | 0,52                   | 0,74     |
| С О               |                            |       |       |       |         |       |       |       |       | 0,46                   | 0,58     |

C<sub>макс</sub> t<sub>dep</sub> = 4,163 P < 0,01

AUC t<sub>dep</sub> = 5,553 P < 0,001

Таблица 2

Концентрация бензилпенициллина в плазме орального приема дозы 0,1г  
(с омепразолом)

| Номер испытуемого | Концентрация в плазме мг/л |      |      |       |         |       |       |       |       | C <sub>макс</sub> мг/л | AUC мг/л |
|-------------------|----------------------------|------|------|-------|---------|-------|-------|-------|-------|------------------------|----------|
|                   | 15'                        | 30'  | 45'  | 1 час | 1,5 час | 2 час | 3 час | 4 час | 6 час |                        |          |
| 1                 | 0,89                       | 2,98 | 3,25 | 3,41  | 3,74    | 2,79  | 0,89  | 0,70  | 0,25  | 3,74                   | 9,54     |
| 2                 | 0,73                       | 2,80 | 5,51 | 5,74  | 2,26    | 1,62  | 0,84  | 0,76  | 0,28  | 5,74                   | 9,52     |
| 3                 | 1,40                       | 6,24 | 9,85 | 9,75  | 6,59    | 1,67  | 0,53  | 0,30  | 0,061 | 9,85                   | 13,20    |
| 4                 | 0,11                       | 0,72 | 1,22 | 3,05  | 7,57    | 5,59  | 2,94  | 0,45  | 0,094 | 7,57                   | 12,80    |
| 5                 | 0,64                       | 2,48 | 2,45 | 2,10  | 1,95    | 1,10  | 0,46  | 0,25  | 0,054 | 2,48                   | 4,82     |
| 6                 | 1,24                       | 3,22 | 3,65 | 3,57  | 1,42    | 0,84  | 0,55  | 0,33  | 0,074 | 3,65                   | 5,78     |
| 7                 | 0,33                       | 0,83 | 1,43 | 1,52  | 1,17    | 0,87  | 0,45  | 0,21  | 0,074 | 1,52                   | 3,34     |
| 8                 | 0,62                       | 1,37 | 2,31 | 2,35  | 2,54    | 1,37  | 0,48  | 0,23  | 0,041 | 2,54                   | 5,00     |
| Среднее           | 0,745                      | 2,58 | 3,71 | 3,94  | 3,41    | 1,98  | 0,89  | 0,40  | 0,116 | 4,64                   | 8,00     |
| С О               |                            |      |      |       |         |       |       |       |       | 2,87                   | 3,79     |

C<sub>макс</sub> t<sub>dep</sub> = 4,163 P < 0,01

AUC t<sub>dep</sub> = 5,553 P < 0,001

Таблица 3 1(2)

Концентрация лактобионата эритромицина в плазме после орального приема дозы 1,0г  
Без предварительного лечения омепразолом

| Номер испытуемого | Сывороточные уровни в мг/л в указанное время |        |       |       |       |         |        |        |        |        |
|-------------------|--|--------|-------|-------|-------|---------|--------|--------|--------|--------|
|                   | 0  | 15'    | 30'   | 45'   | 1 час | 1,5 час | 2 час  | 3 час  | 4 час  | 6 час  |
| 1                 | <0,015                                       | 0,015  | 0,15  | 0,29  | 0,28  | 0,20    | 0,18   | 0,13   | 0,91   | 0,047  |
| 2                 | <0,015                                       | 0,26   | 0,33  | 0,30  | 0,25  | 0,25    | 0,18   | 0,15   | 0,16   | 0,070  |
| 3                 | <0,015                                       | 0,042  | 0,22  | 0,21  | 0,24  | 0,14    | 0,13   | 0,12   | 0,86   | 0,049  |
| 4                 | <0,015                                       | 0,032  | 0,042 | 0,030 | 0,039 | 0,078   | 0,084  | 0,076  | 0,072  | 0,046  |
| 5                 | <0,015                                       | 0,023  | 0,13  | 0,16  | 0,16  | 0,15    | 0,14   | 0,12   | 0,082  | 0,051  |
| 6                 | <0,015                                       | 0,068  | 0,12  | 0,094 | 0,11  | 0,098   | 0,077  | 0,074  | 0,059  | 0,034  |
| 7                 | <0,015                                       | 0,57   | 0,98  | 0,75  | 0,68  | 0,43    | 0,37   | 0,32   | 0,27   | 0,088  |
| 8                 | <0,015                                       | 0,071  | 0,27  | 0,33  | 0,23  | 0,16    | 0,16   | 0,12   | 0,095  | 0,044  |
| Среднее           | <0,015                                       | 0,135  | 0,28  | 0,27  | 0,25  | 0,18    | 0,165  | 0,14   | 0,11   | 0,054  |
| С О               |  | ±0,193 | ±0,30 | ±0,22 | ±0,19 | ±0,11   | ±0,092 | ±0,078 | ±0,070 | ±0,017 |

Таблица 3 2(2)

Концентрация лактобионата эритромицина в плазме орального приема дозы 1,0г  
С предварительным печением омепразолом

| Номер<br>испытуе-<br>мого | Сывороточные уровни в мг/л в указанное время |       |       |       |       |            |       |       |       |       |
|---------------------------|--|-------|-------|-------|-------|------------|-------|-------|-------|-------|
|                           | 0  | 15'   | 30'   | 45'   | 1 час | 1,5<br>час | 2 час | 3 час | 4 час | 6 час |
| 1                         | <0,015                                       | 2,9   | 7,5   | 7,6   | 7,2   | 4,9        | 4,0   | 3,1   | 3,5   | 1,4   |
| 2                         | <0,015                                       | 2,3   | 6,8   | 5,7   | 4,5   | 5,3        | 3,6   | 3,3   | 3,2   | 1,4   |
| 3                         | <0,015                                       | 2,7   | 12,7  | 10,9  | 7,8   | 6,0        | 5,3   | 4,5   | 4,0   | 2,4   |
| 4                         | <0,015                                       | 3,2   | 6,0   | 3,3   | 2,5   | 1,9        | 2,8   | 2,4   | 2,4   | 0,82  |
| 5                         | <0,015                                       | 0,25  | 2,8   | 6,4   | 4,8   | 3,0        | 2,5   | 2,0   | 2,8   | 1,2   |
| 6                         | <0,015                                       | 1,5   | 4,9   | 3,4   | 2,7   | 1,6        | 1,8   | 1,6   | 2,1   | 0,89  |
| 7                         | <0,015                                       | 6,3   | 9,8   | 9,3   | 6,2   | 5,3        | 4,6   | 4,6   | 3,9   | 1,8   |
| 8                         | <0,015                                       | 3,8   | 12,6  | 13,0  | 11,1  | 10,7       | 7,3   | 5,6   | 4,3   | 2,2   |
| Среднее                   | <0,015                                       | 2,87  | 7,91  | 7,45  | 5,85  | 4,84       | 3,99  | 3,39  | 3,28  | 1,51  |
| С О                       |  | ±1,77 | ±3,60 | ±3,46 | ±2,86 | ±2,89      | ±1,76 | ±1,40 | ±0,79 | ±0,58 |

Таблица 4

Кинетические данные после орального введения лактобионата эритромицина восьми здоровым добровольцам с сопутствующим введением омепразола и без него Перекрестное исследование

| Омепразол | C <sub>макс</sub> мг/л среднее ±<br>С О | T <sub>макс</sub> час медиана | AUC H мг/л 0-6 H |
|-----------|---|-------------------------------|------------------|
| ДА        | 8,38 ± 0,28                             | 0,5                           | 21,74 ± 8,64     |
| НЕТ       | 0,32 ± 0,28                             | 0,75                          | 0,83 ± 0,55      |

Таблица 5 1(2)

Уровни эритромицина Егу-Мах® в сыворотке крови после орального приема дозы 500мг  
Без предварительного лечения омепразолом

| Номер<br>испытуе-<br>мого | Сывороточные уровни в мг/л в указанное время (мин) |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|---------------------------|--|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
|                           | 0  | 30м  | 60м  | 90м  | 120м | 150м | 180м | 300м | 480  | 720м |
| 1                         | 0,00   | 0,06 | 0,06 | 0,06 | 0,12 | 0,28 | 1,90 | 0,76 | 0,15 | 0,06 |
| 2                         | 0,00   | 0,06 | 0,06 | 0,06 | 0,08 | 0,08 | 0,08 | 0,65 | 0,19 | 0,06 |
| 3                         | 0,00   | 0,06 | 0,06 | 0,06 | 0,06 | 0,08 | 0,75 | 0,49 | 0,20 | 0,06 |
| 4                         | 0,00   | 0,06 | 0,06 | 0,06 | 0,08 | 0,16 | 0,43 | 0,92 | 0,25 | 0,07 |
| 5                         | 0,00   | 0,06 | 0,06 | 0,06 | 0,06 | 0,25 | 0,95 | 1,50 | 0,45 | 0,07 |
| 6                         | 0,00   | 0,06 | 0,06 | 0,06 | 0,08 | 0,08 | 0,08 | 0,52 | 0,17 | 0,06 |
| 7                         | 0,00   | 0,06 | 0,10 | 0,38 | 0,41 | 0,68 | 1,10 | 0,46 | 0,20 | 0,06 |
| 8                         | 0,00   | 0,06 | 0,06 | 0,06 | 0,51 | 1,20 | 1,70 | 0,86 | 0,31 | 0,06 |
| Среднее                   | 0,00   | 0,06 | 0,07 | 0,10 | 0,17 | 0,35 | 0,87 | 0,77 | 0,24 | 0,06 |
| С О                       | 0,00   | 0,00 | 0,01 | 0,11 | 0,18 | 0,40 | 0,69 | 0,34 | 0,10 | 0,01 |

Таблица 5 2(2)

Уровни эритромицина Егу-Мах® в сыворотке крови после орального приема дозы 500мг  
Без предварительного лечения омепразолом

| Номер<br>испытуе-<br>мого | Уровни AUC в указанное время (мин) |       |       |       |       |       |       |       |       |       |            |
|---------------------------|------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------------|
|                           | 0                                  | 30м   | 60м   | 90м   | 120м  | 150м  | 180м  | 300м  | 480   | 720м  | Общ<br>AUC |
| 1                         | 0                                  | 0,015 | 0,03  | 0,03  | 0,045 | 0,1   | 0,545 | 2,66  | 1,365 | 0,42  | 5,21       |
| 2                         | 0                                  | 0,015 | 0,03  | 0,03  | 0,03  | 0,03  | 0,03  | 0,71  | 1,26  | 0,5   | 2,635      |
| 3                         | 0                                  | 0,015 | 0,03  | 0,03  | 0,03  | 0,036 | 0,208 | 1,24  | 1,035 | 0,52  | 3,144      |
| 4                         | 0                                  | 0,015 | 0,03  | 0,03  | 0,03  | 0,055 | 0,148 | 1,35  | 1,755 | 0,848 | 4,058      |
| 5                         | 0                                  | 0,015 | 0,03  | 0,03  | 0,03  | 0,078 | 0,3   | 2,45  | 2,925 | 1,036 | 6,894      |
| 6                         | 0                                  | 0,015 | 0,03  | 0,03  | 0,03  | 0,03  | 0,03  | 0,58  | 1,035 | 0,46  | 2,24       |
| 7                         | 0                                  | 0,015 | 0,04  | 0,12  | 0,198 | 0,273 | 0,445 | 1,56  | 0,99  | 0,52  | 4,16       |
| 8                         | 0                                  | 0,015 | 0,03  | 0,03  | 0,143 | 0,428 | 0,725 | 2,56  | 1,755 | 0,74  | 6,425      |
| Среднее                   | 0                                  | 0,015 | 0,031 | 0,041 | 0,067 | 0,129 | 0,304 | 1,639 | 1,515 | 0,605 |            |
| С О                       | 0                                  | 0,015 | 0,004 | 0,032 | 0,68  | 0,145 | 0,25  | 0,827 | 0,647 | 0,202 |            |

AUC 4,34 ± 1,7

C<sub>макс</sub> 1,005

Таблица 6 1(2)

Уровни эритромицина Ery-Max® в сыворотке крови после орального приема дозы 250мг  
С предварительным лечением омепразолом

| Номер<br>испытуе-<br>мого | Сывороточные уровни в мг/л в указанное время (мин ) |      |       |       |      |      |      |      |      |       |
|---------------------------|---|------|-------|-------|------|------|------|------|------|-------|
|                           | 0   | 30м  | 60м   | 90м   | 120м | 150м | 180м | 300м | 480  | 720м  |
| 1                         | 0,00  | 0,06 | 0,54  | 3,2   | 2,4  | 2,3  | 1,9  | 0,79 | 0,22 | 0,06  |
| 2                         | 0,00  | 0,06 | 0,06  | 0,1   | 0,69 | 2,1  | 1,7  | 0,54 | 0,14 | 0,06  |
| 3                         | 0,00  | 0,06 | 0,29  | 1,2   | 2,5  | 2,5  | 1,4  | 0,75 | 0,23 | 0,06  |
| 4                         | 0,00  | 0,06 | 0,06  | 0,094 | 0,84 | 0,74 | 0,37 | 1,3  | 0,45 | 0,081 |
| 5                         | 0,00  | 0,06 | 0,06  | 0,059 | 0,58 | 15   | 1,7  | 1,6  | 0,5  | 0,084 |
| 6                         | 0,00  | 0,06 | 0,068 | 0,49  | 1,2  | 0,86 | 0,68 | 0,48 | 0,14 | 0,06  |
| 7                         | 0,00  | 0,06 | 0,057 | 1,1   | 1,3  | 2    | 2,1  | 0,87 | 0,27 | 0,087 |
| 8                         | 0,00  | 0,06 | 0,48  | 1,4   | 1,9  | 1,6  | 1,7  | 1    | 0,28 | 0,084 |
| Среднее                   | 0,00  | 0,06 | 0,20  | 0,96  | 1,43 | 1,7  | 1,44 | 0,92 | 0,28 | 0,07  |
| С О                       | 0,00  | 0,00 | 0,21  | 1,06  | 0,76 | 0,65 | 0,61 | 0,38 | 0,13 | 0,01  |

Таблица 6 2(2)

Уровни эритромицина Ery-Max® в сыворотке крови после орального приема дозы 250мг  
С предварительным лечением омепразолом

| Номер<br>испытуе-<br>мого | Уровни AUC в указанное время (мин ) |       |        |       |       |       |       |       |       |       |            |
|---------------------------|-------------------------------------|-------|--------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------------|
|                           | 0                                   | 30м   | 60м    | 90м   | 120м  | 150м  | 180м  | 300м  | 480   | 720м  | Общ<br>AUC |
| 1                         | 0,00                                | 0,015 | 0,15   | 0,935 | 1,4   | 1,175 | 1,05  | 2,69  | 1,515 | 0,56  | 9,49       |
| 2                         | 0,00                                | 0,015 | 0,03   | 0,04  | 0,198 | 0,698 | 0,95  | 2,24  | 1,02  | 0,4   | 5,59       |
| 3                         | 0,00                                | 0,015 | 0,088  | 0,373 | 0,925 | 1,25  | 0,975 | 2,15  | 1,47  | 0,58  | 7,825      |
| 4                         | 0,00                                | 0,015 | 0,03   | 0,039 | 0,234 | 0,395 | 0,278 | 1,67  | 2,625 | 1,062 | 6,347      |
| 5                         | 0,00                                | 0,015 | 0,03   | 0,03  | 0,16  | 0,52  | 0,8   | 3,3   | 3,15  | 1,168 | 9,173      |
| 6                         | 0,00                                | 0,015 | 0,032  | 0,14  | 0,423 | 0,515 | 0,385 | 1,16  | 0,93  | 0,4   | 3,999      |
| 7                         | 0,00                                | 0,015 | 0,029  | 0,289 | 0,6   | 0,825 | 1,025 | 2,97  | 1,71  | 0,714 | 8,187      |
| 8                         | 0,00                                | 0,015 | 0,0135 | 0,47  | 0,825 | 0,875 | 0,825 | 2,7   | 1,92  | 0,728 | 8,493      |
| Среднее                   | 0,00                                | 0,015 | 0,065  | 0,289 | 0,595 | 0,782 | 0,786 | 2,36  | 1,793 | 0,702 |            |
| С О                       | 0,00                                | 0,00  | 0,052  | 0,31  | 0,434 | 0,312 | 0,295 | 0,703 | 0,764 | 0,284 |            |

AUC 7,38 ± 1,9

C<sub>макс</sub> 1,94

Таблица 7 1(2)

Уровни кларитромицина в сыворотке крови после орального приема дозы 250мг  
Без предварительного лечения омепразолом

| Номер<br>испытуе-<br>мого | Сывороточные уровни в мг/л в указанное время (мин ) |      |      |       |       |      |      |      |      |       |
|---------------------------|---|------|------|-------|-------|------|------|------|------|-------|
|                           | 0   | 30м  | 60м  | 90м   | 120м  | 150м | 180м | 360м | 660м | 840м  |
| 1                         | 0,00  | 0,11 | 0,97 | 0,92  | 1,1   | 1,5  | 1,2  | 0,96 | 0,41 | 0,26  |
| 2                         | 0,00  | 0,12 | 0,15 | 0,24  | 0,28  | 0,36 | 0,47 | 0,53 | 0,18 | 0,14  |
| 3                         | 0,00  | 0,06 | 0,11 | 0,092 | 0,11  | 0,12 | 0,17 | 0,55 | 0,2  | 0,12  |
| 4                         | 0,00  | 0,06 | 0,06 | 0,044 | 0,999 | 0,13 | 0,15 | 0,48 | 0,23 | 0,13  |
| 5                         | 0,00  | 0,06 | 0,06 | 0,062 | 0,064 | 0,13 | 0,18 | 0,54 | 0,2  | 0,16  |
| 6                         | 0,00  | 0,07 | 0,13 | 0,2   | 0,3   | 0,37 | 0,45 | 0,23 | 0,14 | 0,082 |
| 7                         | 0,00  | 0,12 | 0,26 | 0,27  | 0,46  | 0,81 | 0,78 | 0,64 | 0,2  | 0,12  |
| 8                         | 0,00  | 0,06 | 0,31 | 0,38  | 0,41  | 0,55 | 0,57 | 0,64 | 0,27 | 0,16  |
| Среднее                   | 0,00  | 0,08 | 0,26 | 0,28  | 0,35  | 0,50 | 0,50 | 0,57 | 0,23 | 0,15  |
| С О                       | 0,00  | 0,03 | 0,30 | 0,28  | 0,34  | 0,47 | 0,36 | 0,20 | 0,08 | 0,05  |

Таблица 7 2(2)

Уровни кларитромицина в сыворотке крови после орального приема дозы 250мг  
Без предварительного лечения омепразолом

| Номер<br>испытуе-<br>мого | Уровни AUC в указанное время (мин ) |       |      |       |       |      |       |      |      |       |            |
|---------------------------|-------------------------------------|-------|------|-------|-------|------|-------|------|------|-------|------------|
|                           | 0                                   | 30м   | 60м  | 90м   | 120м  | 150м | 180м  | 360м | 660м | 840м  | Общ<br>AUC |
| 1                         | 0,00                                | 0,028 | 0,27 | 0,473 | 0,505 | 0,65 | 0,675 | 2,16 | 4,11 | 1,005 | 9,875      |

| Номер испытуемого | Уровни AUC в указанное время (мин) |       |       |       |       |       |       |       |       |       |         |
|-------------------|------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|---------|
|                   | 0                                  | 30м   | 60м   | 90м   | 120м  | 150м  | 180м  | 360м  | 660м  | 840м  | Общ AUC |
| 2                 | 0,00                               | 0,03  | 0,068 | 0,098 | 0,13  | 0,16  | 0,206 | 1     | 2,13  | 0,48  | 4,303   |
| 3                 | 0,00                               | 0,015 | 0,043 | 0,051 | 0,051 | 0,058 | 0,073 | 0,72  | 2,25  | 0,48  | 4,303   |
| 4                 | 0,00                               | 0,015 | 0,03  | 0,026 | 0,036 | 0,057 | 0,07  | 0,63  | 2,13  | 0,54  | 3,534   |
| 5                 | 0,00                               | 0,015 | 0,03  | 0,031 | 0,032 | 0,049 | 0,078 | 0,72  | 2,22  | 0,54  | 3,713   |
| 6                 | 0,00                               | 0,018 | 0,05  | 0,083 | 0,125 | 0,168 | 0,205 | 0,68  | 1,11  | 0,333 | 2,771   |
| 7                 | 0,00                               | 0,03  | 0,095 | 0,133 | 0,183 | 0,318 | 0,398 | 1,42  | 2,52  | 0,48  | 5,575   |
| 8                 | 0,00                               | 0,015 | 0,093 | 0,173 | 0,198 | 0,24  | 0,28  | 1,21  | 2,73  | 0,645 | 5,583   |
| Среднее           | 0,00                               | 0,021 | 0,085 | 0,133 | 0,157 | 0,212 | 0,248 | 1,068 | 2,4   | 0,563 |         |
| С О               | 0,00                               | 0,007 | 0,079 | 0,146 | 0,154 | 0,201 | 0,207 | 0,525 | 0,838 | 0,199 |         |

AUC  $4,88 \pm 2,24$ C<sub>макс</sub> 0,66

Таблица 8 1(2)

Уровни кларитромицина в сыворотке крови после орального приема дозы 250мг  
С предварительного лечения омепразолом

| Номер испытуемого | Сывороточные уровни в мг/л в указанное время (мин) |       |      |      |      |      |      |      |      |      |  |
|-------------------|--|-------|------|------|------|------|------|------|------|------|--|
|                   | 0  | 30м   | 60м  | 90м  | 120м | 150м | 180м | 360м | 660м | 840м |  |
| 1                 | 0,00   | 1,9   | 2,3  | 2,2  | 1,7  | 1,7  | 1,7  | 0,86 | 0,37 | 0,28 |  |
| 2                 | 0,00   | 0,078 | 3    | 1,9  | 1,9  | 1,9  | 1,7  | 0,78 | 0,34 | 0,16 |  |
| 3                 | 0,00   | 0,6   | 1,6  | 1,3  | 1,1  | 1,1  | 1,05 | 0,68 | 0,23 | 0,14 |  |
| 4                 | 0,00   | 0,06  | 1,2  | 1,3  | 1,2  | 1,03 | 1,1  | 0,68 | 0,39 | 0,2  |  |
| 5                 | 0,00   | 0,096 | 2,1  | 1,6  | 1,3  | 1,1  | 1,1  | 0,77 | 0,27 | 0,18 |  |
| 6                 | 0,00   | 0,21  | 1,2  | 1,8  | 1,6  | 1    | 1,5  | 0,67 | 0,22 | 0,13 |  |
| 7                 | 0,00   | 0,12  | 0,99 | 1,1  | 0,9  | 0,89 | 1,07 | 0,61 | 0,22 | 0,16 |  |
| 8                 | 0,00   | 1,07  | 2,2  | 2    | 2    | 1,7  | 1,8  | 0,92 | 0,38 | 0,24 |  |
| Среднее           | 0,00   | 0,52  | 1,82 | 1,65 | 1,46 | 1,30 | 1,38 | 0,75 | 0,30 | 0,19 |  |
| С О               | 0,00   | 0,66  | 0,69 | 0,39 | 0,40 | 0,39 | 0,33 | 0,11 | 0,08 | 0,05 |  |

Таблица 8 1(2)

Уровни кларитромицина в сыворотке крови после орального приема дозы 250мг  
С предварительного лечения омепразолом

| Номер испытуемого | Уровни AUC в указанное время (мин) |       |       |       |       |       |       |       |       |       |         |
|-------------------|------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|---------|
|                   | 0                                  | 30м   | 60м   | 90м   | 120м  | 150м  | 180м  | 360м  | 660м  | 840м  | Общ AUC |
| 1                 | 0,00                               | 0,475 | 1,05  | 1,125 | 0,975 | 0,85  | 0,85  | 2,56  | 3,69  | 0,975 | 12,55   |
| 2                 | 0,00                               | 0,02  | 0,77  | 1,225 | 0,95  | 0,95  | 0,9   | 2,48  | 3,38  | 0,75  | 11,4    |
| 3                 | 0,00                               | 0,15  | 0,55  | 0,725 | 0,6   | 0,55  | 0,538 | 1,73  | 2,73  | 0,555 | 8,128   |
| 4                 | 0,00                               | 0,015 | 0,315 | 0,625 | 0,625 | 0,558 | 0,533 | 1,78  | 3,21  | 0,885 | 8,545   |
| 5                 | 0,00                               | 0,024 | 0,549 | 0,925 | 0,725 | 0,6   | 0,55  | 1,87  | 3,12  | 0,675 | 9,038   |
| 6                 | 0,00                               | 0,053 | 0,353 | 0,75  | 0,85  | 0,65  | 0,625 | 2,17  | 2,67  | 0,525 | 8,645   |
| 7                 | 0,00                               | 0,03  | 0,278 | 0,523 | 0,5   | 0,448 | 0,49  | 1,68  | 2,49  | 0,57  | 7,008   |
| 8                 | 0,00                               | 0,268 | 0,818 | 1,05  | 1     | 0,925 | 0,875 | 2,72  | 3,9   | 0,93  | 12,49   |
| Среднее           | 0,00                               | 0,129 | 0,585 | 0,868 | 0,778 | 0,691 | 0,67  | 2,124 | 3,146 | 0,733 |         |
| С О               | 0,00                               | 0,165 | 0,275 | 0,251 | 0,192 | 0,191 | 0,174 | 0,416 | 0,499 | 0,18  |         |

AUC  $9,7 \pm 2,1$ C<sub>макс</sub> 1,9

## Обсуждение

Преимуществом настоящей комбинации соединения, которое повышает внутрижелудочную pH, например, омепразола, и разлагаемого кислотой антибиотика является то, что биологическая доступность антибиотика повышается, в результате чего уровни его концентрации в плазме становятся достаточными для достижения терапевтического эффекта. Другое преимущество заключается в том, что возрастает и количество

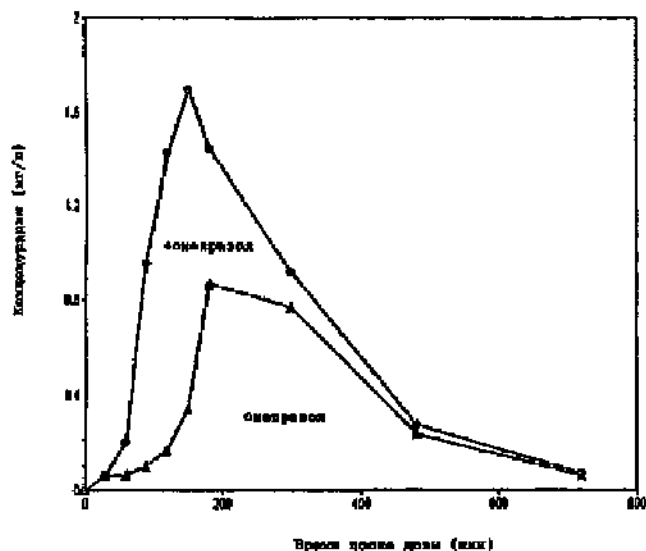
антибиотика в полости желудка

Бензилпенициллин представляет большой интерес, поскольку он обладает очень узким спектром действия и, вследствие этого, оказывает ограниченное влияние на нормальную флору кишечника

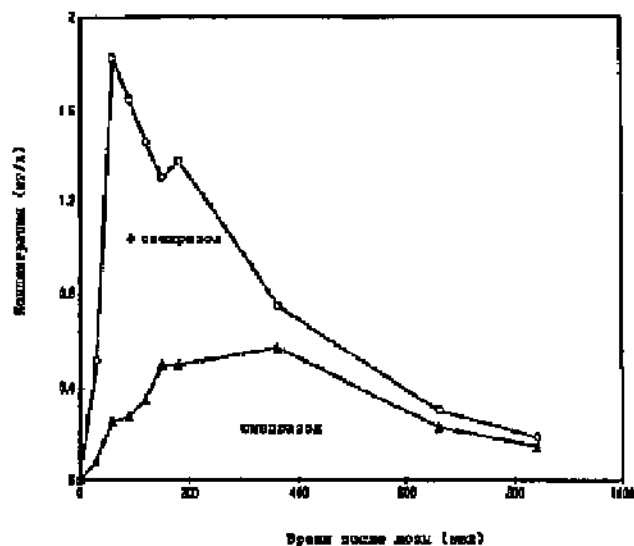
pH содержимого желудка, возрастает вследствие уменьшения секреции в нем кислоты или ее нейтрализации. Благодаря меньшему содержанию кислоты, орально введенный кислотонеустойчи-

вый антибиотик меньше подвержен разложению и, таким образом, усиливает местный антимикробный эффект. Другое преимущество заключается в том, что большее количество антибиотика сможет достичь тонкого кишечника, где он будет всасываться в биологически активной форме. Повышение внутрижелудочной pH благоприятно также для эффективности антибиотика, как показано в эксперименте *in vitro*. В случае, когда pH среды, на которой культивируют *Helicobacter pylori* снижается до значений, меньших 7, антибактериальные свойства антибиотика, быстро ослабевают.

Антибиотики, являющиеся слабыми основаниями, например, макролиды, будут экскретироваться через стенку желудка, благодаря своим физико-химическим свойствам, как и другие известные слабые основания, например, никотин, аминопурин и омепразол (Larsson и др., Scand J Gastroenterol, 1983, 85, 900 - 7). Таким образом, антибиотик, который является слабым основанием, будет биологическим путем концентрироваться в стенке желудка, где поселяются бактерии (например, *Helicobacter pylori*).



Фиг. 1



Фиг. 2