



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **92250** (13) **U**
(51) МПК (2014.01)
A61K 31/00
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 47/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2014 01763**
(22) Дата подання заявки: **24.02.2014**
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: **11.08.2014**
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **11.08.2014, Бюл.№ 15**

(72) Винахідник(и):
Казмірчук Віктор Володимирович (UA),
Гушилик Борис Іванович (UA),
Новицький Андрій Олександрович (UA),
Фаталієва Аліна В'ячеславівна (UA),
Юдін Ігор Петрович (UA),
Власенко Володимир Васильович (UA),
Ведерникова Ірина Олексіївна (UA),
Білоконь Іоана Федорівна (UA),
Крестецька Світлана Леонідівна (UA),
Чернявський Віталій Ілліч (UA),
Гіршфельд Олена Романівна (UA),
Грішина Олена Ігорівна (UA),
Шульга Наталія Миколаївна (UA),
Поволокіна Інна Вікторівна (UA),
Макаренко Валентина Дмитрівна (UA),
Невмержицький Іван Федорович (UA)

(73) Власник(и):
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ
МІКРОБІОЛОГІЇ ТА ІМУНОЛОГІЇ ІМ. І.І.
МЕЧНИКОВА НАМН УКРАЇНИ",
вул. Пушкінська, 14, м. Харків, 61057 (UA),
Казмірчук Віктор Володимирович,
вул. Молодіжна, 5, кв. 47, Харківський р-н,
Харківська обл., 62401 (UA)

(54) ЗАСІБ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ВИРАЗКОВОЇ ХВОРОБИ ШЛУНКА ТА ДВАНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ, АСОЦІЙОВАНИХ З HELICOBACTER PYLORI**(57) Реферат:**

Засіб для лікування виразкової хвороби шлунку та дванадцятипалої кишки, асоційованих з *Helicobacter pylori* містить амоксицилін та препарат із групи нітроімідазолів, яким є нітазол, засіб містить гліцирам, декаметоксин, пектин, кислоту сорбінову, целюлозу мікрокристалічну, крохмаль і цукор при такому співвідношенні компонентів, мас. %:

амоксицилін	25,0-30,0
нітазол	2,5-3,0
гліцирам	0,08-0,12
декаметоксин	0,008-0,012
пектин	8,000-12,000
кислота сорбінова	0,300-0,500
целюлоза мікрокристалічна	16,000-24,000
крохмаль	16,000-24,000
цукор	решта

UA 92250 U

Корисна модель належить до фармацевтичних композицій, зокрема є препаратом з антимікробною активністю відносно до *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), придатним для застосування в лікуванні виразкової хвороби шлунку та дванадцятипалої кишки.

Інфекція *H. pylori* є найбільш поширеною та потенційно курабельною причиною диспепсії та виразкової хвороби шлунку і 12-палої кишки, а також асоційована з розвитком аденокарциноми та MALT-лімфоми шлунка. Загальним стандартом в лікуванні пацієнтів з гастродуоденальною патологією, асоційованою з цим патогеном, є потрійна терапія, що включає інгібітор протонної помпи (PPI) в комплексі з комбінацією антимікробних засобів, - кларитроміцин та амоксицилін, або кларитроміцин та метронідазол протягом 7-14 діб [1]. Широке застосування вказаних протимікробних комбінацій призвело до суттєвого падіння їх клінічної ефективності (до рівня 70 % та нижче), що пов'язується зі зростанням рівня резистентності до кларитроміцину та метронідазолу.

Крім того, загальною проблемою при застосуванні стандартних засобів ерадикаційної терапії є побічні негативні ефекти, зумовлені тривалістю терапевтичного курсу та широтою спектра антибактерійної активності, зокрема руйнування кишкового мікробіоценозу з відповідними наслідками для стану шлунково-кишкового тракту та імунної системи [1].

Відомі препарати PEPTICA COMBIPACK®, що містить 250 мг кларитроміцину та 500 мг тинідазолу та PYLOBACT NEO®, що містить амоксициліну тригідрат (еквівалентно амоксициліну 1000 мг) та кларитроміцину 500 мг. Загальною причиною, що заважає досягненню бажаного технічного результату при використанні вказаних засобів є розповсюдження штамів НР, резистентних до кларитроміцину, а також розповсюджена практика вирішення цієї проблеми шляхом підвищення тривалості терапевтичного курсу для досягнення клінічного результату, що, відповідно, підвищує ступінь дисбіотичних порушень.

Відомий протимікробний засіб для лікування гострих кишкових інфекцій та дисбіотичних порушень "Гранули ПОЛІДЕКАНІТ" [2], що містить наступні компоненти, 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.

Основною активною речовиною засобу є нітазол (2-ацетиламіно-5-нітротіазол), який застосовується, головним чином, при лікуванні протозойних інфекцій, а також проявляє активність відносно до бактероїдів, клостридій, пептококів, пептострептококів, стрептококів, стафілококів. Декаметоксин та кислота сорбінова використано як консерванти. Гліцирам, що є поверхнево-активною речовиною, підвищує невисоку розчинність нітазолу та, відповідно, його біодоступність, а також покращує органолептичні властивості засобу. Крім того, в склад препарату входять речовини рослинного походження з протективними відносно до слизової оболонки кишкового тракту властивостями (пектин, целюлоза мікрокристалічна, крохмаль).

Ознаками, спільними з ознаками рішення, яке заявляється, є лікарська форма (водорозчинні гранули) та використання наступних компонентів: нітазол, гліцирам, декаметоксин, пектин, кислота сорбінова, целюлоза мікрокристалічна, крохмаль і цукор.

До причин, що заважають отриманню бажаного технічного результату належить відсутність специфічної активності вказаної комбінації у відношенні *H. pylori*. Цей факт робить препарат досить віддаленим аналогом, незважаючи на значну кількість спільних ознак.

Найближчим аналогом рішення, що заявляється, можна вважати засіб для ерадикації *H. pylori* HELICOCIN®, що містить 750 мг амоксициліну у вигляді амоксициліну тригідрату та 500 мг метронідазолу. Ознаками, спільними з ознаками рішення, що заявляється є:

- використання комбінації антибіотиків, активної у відношенні НР;
- наявність в складі амоксициліну та препарату із групи нітроїмідазолів.

До причин, що заважають отриманню бажаного технічного результату належать згадані вище побічні ефекти, зумовлені широтою спектра протимікробної дії даної комбінації, а також розповсюдження штамів *H. pylori*, резистентних до метронідазолу.

В основу корисної моделі поставлено задачу розробити засіб для лікування виразкової хвороби шлунку та дванадцятипалої кишки, асоційованих з *H. pylori*, в якому за рахунок добору

сінергійної комбінації антимікробних препаратів та включення комплексу речовин, що виконують протективні функції, мінімізувати негативні побічні ефекти засобу ерадикаційної терапії.

Поставлена задача вирішується наступним складом водорозчинних гранул, мас. %:

амоксацилін	25,0-30,0
нітазол	2,5-3,0
гліцирам	0,08-0,12
декаметоксин	0,008-0,012
пектин	8,000-12,000
кислота сорбінова	0,300-0,500
целюлоза мікрокристалічна	16,000-24,000
крохмаль	16,000-24,000
цукор	решта.

Основними компонентами композиції, що забезпечують ерадикацію НР є комбінація амоксациліну та нітазолу, що виявляє сінергійну дію та дозволяє суттєво знизити ефективну концентрацію кожного з цих антимікробних засобів. Нижня межа діапазонів значень їх кількості визначається мінімальною ефективною концентрацією, що може бути досягнута в складі цієї композиції. Верхня межа визначається максимальними рекомендованими добовими дозами кожного з препаратів, що визначає діапазон значень, в межах якого можливо отримання бажаного технічного результату. Переважний варіант здійснення корисної моделі наведено в прикладі 1.

Включення в склад пектину, целюлози мікрокристалічної та крохмалю забезпечують певний захист слизової оболонки та сприятиме зменшенню негативних побічних ефектів з боку ШКТ. Заявлені діапазони концентрацій цих речовин не мають принципового впливу на специфічну активність засобу та визначено з огляду на технологічні умови отримання гранульованої водорозчинної лікарської форми. Використання гранульованої водорозчинної форми має підвищувати біодоступність та, відповідно ефективність препарату.

В терапії асоційованої з Н. pylori гастродуоденальної патології засіб застосовують в комплексі з ІРР та іншими препаратами, які призначаються гастроентерологом індивідуально, з урахуванням стану пацієнта.

Відомості, що підтверджують можливість здійснення корисної моделі наведено в прикладах. Приклад 1.

Для отримання композиції, що заявляється, просіяні порошки амоксациліну, нітазолу, гліцераму, пектину, целюлози 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 просіюють. Гранули фракціями фасують по 3 г в одноразові пакети. Перед вживанням препарату до вмісту пакета додають $\frac{1}{4}$ або $\frac{1}{2}$ склянки кип'яченої теплої води і перемішують до повного розчинення гранул.

У вказаному складі використано наступні стандартизовані речовини при наведеному співвідношенні компонентів мас. %:

Амоксацилін (ФС - 42-24-5585)	25,0
Нітазол (ФС - 42-24-5585)	2,5
Гліцерам (ВФС 42-419-95)	0,1
Декаметоксин (ВФС - 42-1874-88)	0,01
Пектин (ОСТ 111-3-82)	8,0
Кислота сорбінова (ТУ 6-14-358-76)	0,4
Целюлоза мікрокристалічна (ВФС 42-2185-93)	16,0
Крохмаль (ГОСТ 7697-82)	16,0
Цукор (ДСТУ 22-94)	Решта.

Приклад 2.

Порівняльна оцінка ефективності протимікробної комбінації, що входить до складу препарату, що заявляється, та препарату HELICOCIN® проведено на дванадцяти клінічних штаммах Н. pylori, виділених із аутопсійного матеріалу 38 пацієнтів з діагнозами аденокарцинома

і недиференційований рак шлунка II-III стадії. Індикацію та ідентифікацію *Helicobacter pylori* в пухлинах та позапухлинних тканинах проводили паралельно кількома методами (бактеріологічним, цитологічним), які дозволяють безпосередньо виявити мікроорганізми і продукти їх життєдіяльності (наявність уреазної активності). Отримані штами за своїми морфологічними, культуральними і біохімічними показниками відповідали всім параметрам, що характеризують представників цього роду.

Визначення чутливості виділених культур досліджували в мікроаерофільних умовах (концентрація кисню 7-10 %, CO₂ біля 14 %) протягом 48 годин, при t=37 °C, диско-дифузійним методом на агарі "Колумбія", який містить 10 % конячої сироватки, культивуючи. Розрахунки МІК проводили з використанням методики, викладеної в [3]. Результати наведено в таб. 1

Таблиця 2

Діапазон значень МІК (мкг/мл) відносно *Helicobacter pylori*

	Кількість штамів	Діапазон значень МІК (мкг/мл)	
		Min	Max
Склад, що заявляється	12	0,82	1,43
HELICOCIN®	12	0,84	2,10

Перелік посилань:

1. Management of *Helicobacter pylori* infection the Maastricht IV/ Florence Consensus Report /P. Malfertheiner, F.Megraud, C.A.O'Morain, J. Atherton, A.T.R. Axon, F. Bazzoli, G.F. Gensini, J.P. Gisbert, D.Y. Graham, T. Rokkas, E.M. El-Omar, E.J. Kuipers, The European *Helicobacter* Study Group (EHSG). - [http://gut.bmj.com/content/61/5/646.full.pdf+html]

2. Пат. № 35137 (UA), МПК (2006): A61K 31/425 A61K 47/18 A61P 31/00... АНТИМІКРОБНИЙ ЗАСІБ "ПОЛІДЕКАНІТ" ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГОСТРИХ КИШКОВИХ ІНФЕКЦІЙ/ Білоконь Іоана Федорівна (UA); Спиридонов Володимир Миколайович (UA); Любецька Жанна Андріанівна (UA); Чуїленко Валентина Миколаївна (UA); Кобзар Ганна Іванівна (UA); заявник ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО "ДЕРЖАВНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ" (UA) ю - 3. № 99084735; заявл. 19.08.1999; опубліковано 15.04.2003, бюл. № 4/2003

3. Сидоренко С.В., Кокалов В.Е. Антибиотикограмма: диско-диффузионный метод. Интерпритация результатов. // Sanofi Pasteriur, М., Изд-во "Арина" - 1999. - 31 с.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

1. Засіб для лікування виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки, асоційованих з *Helicobacter pylori*, що містить амоксицилін та препарат із групи нітроїмідазолів, який **відрізняється** тим, що препаратом із групи нітроїмідазолів є нітазол, додатково засіб містить гліцирам, декаметоксин, пектин, кислоту сорбінову, целюлозу мікрокристалічну, крохмаль і цукор при такому співвідношенні компонентів, мас. %:

амоксицилін	25,0-30,0
нітазол	2,5-3,0
гліцирам	0,08-0,12
декаметоксин	0,008-0,012
пектин	8,000-12,000
кислота сорбінова	0,300-0,500
целюлоза мікрокристалічна	16,000-24,000
крохмаль	16,000-24,000
цукор	решта.

2. Препарат за п. 1, який виготовляється у формі водорозчинних гранул.

Комп'ютерна верстка А. Крижанівський

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