



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(51) МПК

A61K 45/06 (2006.01)*A61K 31/733* (2006.01)*A61K 31/702* (2006.01)*A61K 31/7036* (2006.01)*A61K 31/704* (2006.01)*A61K 31/7048* (2006.01)*A61K 9/00* (2006.01)*A61P 1/14* (2006.01)*A61P 1/04* (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2006141146/15, 21.11.2006

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
21.11.2006

(45) Опубликовано: 27.05.2008 Бюл. № 15

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: EP 1166800 A1, 02.01.2002. WO 00/10582
A2, 02.03.2000. EP 0692252 A1, 17.01.1996. RU
2284832 C2, 10.10.2006.

Адрес для переписки:

121614, Москва, ул. Крылатские холмы, 30,
корп. 9, ООО "Лексирь", патентоведу

(72) Автор(ы):

Диковский Александр Владимирович (RU),
Дорожко Олег Валентинович (RU),
Рудой Борис Анатольевич (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Диковский Александр Владимирович (RU)

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ АНТИБИОТИКОВ И ПРЕБИОТИКОВ (ВАРИАНТЫ)
ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ДИСБИОЗОВ В ПРОЦЕССЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ
ТЕРАПИИ

(57) Реферат:

По первому варианту фармацевтическая композиция содержит антибиотик и пребиотик - олигосахарид, выбранный из группы: фруктоолигосахариды, галактоолигосахариды, ксилоолигосахариды, мальтоолигосахариды и изомальтоолигосахариды со степенью полимеризации от 2 до 10, с размером частиц до 0,3 мкм и чистотой не менее 95%, а антибиотик - с размерами частиц от 20 до 200 мкм; антибиотик и олигосахарид включены в массовом соотношении от 1:1 до 1:100 соответственно; по второму варианту фармацевтическая композиция содержит антибиотик в виде порошка с размерами частиц от 20 до 200 мкм, выбранный из группы: бета-лактамы, включая комбинации бета-лактамов с ингибиторами бактериальных бета-лактамаз; азалиды, фторхинолоны, амфениколы,

гликопептиды, ансамицины, нитрофураны, производные фосфоновой кислоты, циклосерин, триметоприм, а в качестве пребиотика - олигосахарид в виде порошка со степенью полимеризации от 2 до 10, с размером частиц до 0,3 мкм, чистотой не менее 95%; при этом антибиотик и олигосахарид включены в состав композиции в массовом соотношении от 1:1 до 1:100 соответственно; указанные композиции используют для профилактики дисбиоза кишечника в процессе проведения антибиотикотерапии, которые вводят перорально. Композиции по изобретению оказывают стимулирующий эффект на лактобациллы и бифидобактерии кишечника, ингибируя при этом рост и размножение посторонней или патогенной микрофлоры. 3 н. и 2 з.п. ф-лы.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

A61K 45/06 (2006.01)*A61K 31/733* (2006.01)*A61K 31/702* (2006.01)*A61K 31/7036* (2006.01)*A61K 31/704* (2006.01)*A61K 31/7048* (2006.01)*A61K 9/00* (2006.01)*A61P 1/14* (2006.01)*A61P 1/04* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2006141146/15, 21.11.2006**(24) Effective date for property rights: **21.11.2006**(45) Date of publication: **27.05.2008 Bull. 15**

Mail address:

**121614, Moskva, ul. Krylatskie kholmy, 30,
korp. 9, OOO "Leksir", patentovedu**

(72) Inventor(s):

**Dikovskij Aleksandr Vladimirovich (RU),
Dorozhko Oleg Valentinovich (RU),
Rudoj Boris Anatol'evich (RU)**

(73) Proprietor(s):

Dikovskij Aleksandr Vladimirovich (RU)

(54) **PHARMACEUTICAL FORMULATION OF ANTIBIOTICS AND PREBIOTICS (VERSIONS) APPLIED FOR PREVENTION AND MEDICAL TREATMENT OF DISBIOSIS CAUSED BY ANTIBACTERIAL THERAPY**

(57) Abstract:

FIELD: medicine; pharmacy.

SUBSTANCE: first version implies that pharmaceutical formulation contains antibiotic and prebiotic - oligosaccharide selected from: fructooligosaccharides, galactooligosaccharides, xylooligosaccharides, maltooligosaccharides and isomaltooligosaccharides by degree of polymerization from 2 to 10, and particles sizes up to 0.3 mm and purity not less than 95%, and antibiotic with particles sizes from 20 to 200 mcm; antibiotic and oligosaccharide are included in mass proportion from 1:1 to 1:100 respectively. Second version implies that pharmaceutical formulation contains powder antibiotic with particles from 20 to 200 mcm selected from: beta-lactamase, including

combinations of beta-lactams and bacterial beta-lactamases inhibitors; azalides, fluoroquinolones, amphenicoles, glycopeptides, ansamicynes, nitrofurans, phosphonic acid derivatives, cycloserine, trimetoprym, and as a prebiotic - powder oligosaccharide by degree of polymerization from 2 to 10, particles sizes up to 0.3 mm and purity not less than 95%; antibiotic and oligosaccharide are included in mass proportion from 1:1 to 1:100 respectively; mentioned compositions are intended for oral introduction and applied for bowel disbiosis prevention caused by antibiotic therapy.

EFFECT: stimulates lactobacilli and bifidus bacteria action.

4 cl, 9 ex

Изобретение относится к медицине, а именно к фармацевтике и созданию композиций лекарственных препаратов, содержащих антибиотики и пребиотики, для коррекции состава микрофлоры кишечника в процессе антибиотикотерапии.

Лечебное действие антибиотиков широкого спектра действия, как правило,
5 сопровождается расстройствами со стороны желудочно-кишечного тракта, связанными с негативным воздействием антибиотика на микрофлору толстого кишечника. При этом антибиотики сильно и отрицательно влияют на проницаемость биологических мембран для ионов аммония в толстом кишечнике. В результате антибиотики подавляют не только патогенную, но и полезную микрофлору пищеварительного тракта, приводят к нарушению
10 гомеостаза и способствуют развитию дисбиозов и аллергий.

Нарушенное равновесие в микробиоценозе кишечника в ряде случаев ведет к нарушениям со стороны иммунной системы и активному размножению одноклеточных грибов, которые колонизируют кишечник. Нормальная микрофлора кишечника является
15 необходимым условием переваривания пищи и усвоения питательных веществ, а также барьером на пути экзогенной инфекции, участвует в обезвреживании токсических метаболитов, ограничивая размножение патогенных и условно-патогенных штаммов микроорганизмов, попадающих в кишечник.

Наиболее благоприятные условия для жизнедеятельности микрофлоры возникают уже в дистальных отделах тонкой кишки, куда не попадают секреты желудка и протеазы
20 поджелудочной железы, а также компоненты желчи, бактериостатические и бактерицидные эффекты которых ослабевают по мере приближения к толстому кишечнику.

На фоне дисбиоза попавшие в организм патогенные возбудители кишечных инфекций или условно-патогенные микроорганизмы быстро колонизируют слизистую оболочку тонкой и толстой кишки, разрушая эпителиальные клетки и проявляя выраженный антагонизм по
25 отношению к индигенной микрофлоре.

Развивается воспаление, которое ведет к снижению выработки короткоцепочечных жирных кислот, ингибирующих рост патогенных микроорганизмов. Это происходит в процессе антибиотикотерапии препаратами широкого спектра действия. Даже частичная потеря собственной кишечной микрофлоры приводит к тяжелым последствиям для
30 организма и требует самостоятельного лечения.

Такое лечение может осуществляться, в частности, путем назначения разнообразных пробиотиков, которые не всегда совместимы с представителями нормофлоры и в течение нескольких дней могут элиминировать из кишечника.

Что касается развития нежелательных эффектов при использовании этих препаратов, то
35 они относятся прежде всего к способности пробиотиков модулировать иммунное воспаление. Например, известно, что у 10% работников фабрик по производству бактериальных и иммунобиологических препаратов (пробиотиков) через несколько лет работы развивается аллергические заболевания.

Более физиологическим путем поддержания активного состояния нормальной
40 микрофлоры кишечника является прием пребиотиков. К пребиотикам относятся неперевариваемые ингредиенты пищи, способствующие улучшению здоровья за счет избирательной стимуляции роста и/или метаболической активности одной или нескольких групп бактерий, обитающих в толстой кишке.

Пребиотики в отличие от пробиотиков в желудке не перевариваются и доходят до
45 толстого отдела кишечника в неизменном виде, так как имеют в структуре бета-гликозидные связи, которые в организме человека не гидролизуются из-за отсутствия бета-гликозидаз. Пребиотики способны избирательно стимулировать рост и размножение лактобацилл и бифидобактерий, т.е. видов, доминирующих в составе нормофлоры кишечника человека.

Назначение комплексной терапии с включением пребиотиков направлено на устранение атрофических процессов в слизистой оболочке толстой кишки и дистрофических изменений
50 эпителиального покрова с восстановлением его функциональной способности.

Однако разделенный во времени прием антибиотиков и пребиотиков не менее чем в

половине случаев не может исключить поражения микрофлоры кишечника антибиотиками.

Чаще всего к пребиотикам прибегают уже после появления симптомов дисбиоза в виде диареи и метеоризма. В результате к началу приема пребиотиков после проведенной антибиотикотерапии полезная микрофлора оказывается подорванной или практически

5 нежизнеспособной.

В связи с этим целесообразно обеспечение селективных преимуществ полезной микрофлоре перед патогенными или условно-патогенными видами бактерий в процессе лечения антибиотиками. Поэтому делаются попытки обеспечить защиту индигенной микрофлоры кишечника за счет одновременного приема антибиотика и пребиотика в виде

10 единой фармацевтической композиции.

Известна фармацевтическая композиция, способ ее приготовления и способ применения, содержащая пребиотик лактулозу и антибиотик из группы: пенициллинов, цефалоспоринов, тетрациклинов, линкозамидов, макролидов (RU 2284832 от 10.10.2006; прототип).

15 Недостатком данной композиции является то, что лактулоза содержит значительное количество примесей (лактоза, галактоза, фруктоза), которые стимулируют рост патогенных и условно-патогенных видов микроорганизмов, паразитирующих в кишечнике.

Отрицательным является слабительное действие лактулозы, которое укорачивает время прохождения химуса и снижает всасывание и усвоение питательных веществ, а кроме того, слабительный эффект лактулозы в комбинации с антибиотиками может клинически

20 расцениваться как признак дисбактериоза.

Кроме того, известно, что сухая лактулоза чрезвычайно гигроскопична, а это создает серьезные технические трудности при производстве композиций, упаковке и хранении готовых лекарственных препаратов, содержащих лактулозу.

25 Известна лекарственная форма - фармацевтическая композиция, способ ее приготовления и способ применения, содержащая антибиотик и пребиотик фруктан, которая дополнительно к антибактериальному действию и к некоторому, более медленно развивающемуся поддержанию микрофлоры кишечника повышает абсорбцию кальция и минерализацию костей (EP 1166800 от 2002, прототип).

30 Недостатками этой композиции являются узость диапазона применения, низкая специфичность стимулирующего действия на основные виды индигенной микрофлоры, неоптимальное массовое соотношение (несбалансированность) антибиотика и фруктана, неоптимальная дисперсность (размер частиц), неоптимальная степень полимеризации пребиотика, при которых снижается уровень ферментации сахаридов и антибактериальное

35 действие продукта. При этом снижается лечебно-профилактический эффект от приема композиции, а также абсорбция кальция и минерализации костей. Кроме того, указанную композицию отличает сложность процесса приготовления и недостаточная эффективность применения.

Недостатки этой композиции обусловлены в значительной степени высокой

40 полимеризаций и низкой чистотой фруктана, которая затрудняет процесс ферментации полисахарида лактобациллами и бифидобактериями и требует увеличения количества пребиотика в составе композиции.

Отрицательным является наличие в лактулозе большинства отечественных производителей примесей (до 40%), стимулирующих рост патогенных и условно-

45 патогенных бактерий кишечной группы, наличие побочного действия на систему свертывания крови (преимущественно удлинение частичного протромбинового времени и снижение уровня фибриногена), значительная частота аллергических реакций.

Технической задачей группы изобретений, связанных единым изобретательским замыслом, является создание эффективной фармацевтической композиции и способа

50 профилактики дисбиозов и расширение арсенала фармацевтических композиций и способов профилактики дисбиозов.

Технический результат, обеспечивающий решение поставленной задачи, состоит в том, что расширен диапазон применения композиции пребиотиков и антибиотиков за счет

включения в состав композиции наиболее эффективных антибактериальных препаратов для приема внутрь (фторхинолоны и ансамицины) и устранения побочных явлений.

Кроме того, обеспечена эффективная утилизация пребиотического компонента композиции в кишечнике за счет введения олигосахаридов оптимальной степени

5 полимеризации и оптимального соотношения компонентов с необходимой дисперсностью (размеров частиц).

Сущность изобретения в части фармацевтической композиции для перорального применения по первому варианту состоит в том, что фармацевтическая композиция содержит антибиотик и пребиотик, причем в качестве пребиотика - олигосахарид со
10 степенью полимеризации от 2 до 10 из группы природных или синтетических не перевариваемых олигосахаридов, выбранный из группы: фруктоолигосахаридов, галактоолигосахаридов, ксилоолигосахаридов, мальтоолигосахаридов и изомальтоолигосахаридов, при этом антибиотик и олигосахарид в фиксированной композиции взяты в массовом соотношении от 1:1 до 1:100.

15 Заявленная композиция содержит олигосахарид в виде порошка с размером частиц до 0,3 мм, чистотой не менее 95%, а антибиотик - в виде порошка с размером частиц 20-200 мкм, а также фармацевтически приемлемые количества вспомогательных веществ, улучшающих органолептические и потребительские свойства, выбранные из группы: наполнители, корректоры вкуса, ароматизаторы, отдушки.

20 Заявленная фармацевтическая композиция может быть выполнена в лекарственной форме, пригодной для орального применения, выбранная из группы: капсулы, таблетки, порошки, пилюли, драже, гранулы, саше, гели, пасты, сиропы, эмульсии, суспензии, растворы.

Сущность изобретения в части фармацевтической композиции для перорального
25 применения по второму варианту состоит в том, что фармацевтическая композиция содержит антибиотик и пребиотик, причем она содержит антибиотик, выбранный из группы: бета-лактамов, включая комбинации бета-лактамов с ингибиторами бактериальных бета-лактамаз, макролидов, азалидов, фторхинолонов, амфениколов, линкозамидов, гликопептидов, ансамицинов, нитрофуранов, производных фосфоновой кислоты,
30 циклосерина и сульфаниламидных препаратов (триметоприма), а в качестве пребиотика - олигосахарид со степенью полимеризации от 2 до 10, при этом антибиотик и олигосахарид содержатся в составе фиксированной композиции в массовом соотношении от 1:1 до 1:100 соответственно.

Заявленная композиция содержит олигосахарид в виде порошка с размером частиц до
35 0,3 мм, чистотой не менее 95%, а антибиотик - в виде порошка с размером частиц от 20 до 200 мкм, а также фармацевтически приемлемые количества вспомогательных веществ, улучшающих органолептические и потребительские свойства, выбранные из группы: наполнители, корректоры вкуса, ароматизаторы, отдушки.

40 Заявленная фармацевтическая композиция может быть выполнена в лекарственной форме, пригодной для орального применения, выбранная из группы: капсулы, таблетки, порошки, пилюли, драже, гранулы, саше, гели, пасты, сиропы, эмульсии, суспензии, растворы.

Сущность изобретения в части способа профилактики состоит в том, что способ профилактики дисбиозов при антибактериальной терапии антибиотиками и/или
45 сульфаниламидными препаратами предусматривает прием пребиотика с антибиотиком или с сульфаниламидным препаратом (соответственно) в составе единой фармацевтической композиции, содержащей в качестве пребиотика олигосахарид со степенью полимеризации от 2 до 10, при массовом соотношении содержания антибиотика и олигосахаридов от 1:1 до 1:100 соответственно.

50 Заявленная композиция содержит олигосахарид в виде порошка с размером частиц до 0,3 мм, чистотой не менее 95%, а антибиотик - в виде порошка с размером частиц от 20 до 200 мкм, а также фармацевтически приемлемые количества вспомогательных веществ, улучшающих органолептические и потребительские свойства, выбранные из группы:

наполнители, корректоры вкуса, ароматизаторы, отдушки.

Фармацевтическая композиция может приниматься в лекарственной форме, пригодной для орального применения, из группы: капсул, таблеток, порошков, пилл, драже, гранул, саше, гелей, паст, сиропов, эмульсий, суспензий, растворов.

5 Заявленная композиция антибиотика и олигосахарида, кроме всего прочего, существенно увеличивает абсорбцию кальция и повышает минерализацию костей пациентов.

В свою очередь, олигосахариды, используемые в заявленной композиции: фруктоолигосахариды, галактоолигосахариды, ксилоолигосахариды, мальтоолигосахариды и изомальтоолигосахариды не только создают условия роста полезных бактерий, но и эффективно улучшают состав крови, состояние сердечно-сосудистой и иммунной систем.

При этом учитывается, что организм человека представляет собой полиорганную систему, клеточные элементы которой специализированы для выполнения различных функций.

15 Взаимодействие внутри организма осуществляется сложными регулирующими, координирующими и коррелирующими механизмами с участием нейрогуморальных и других факторов. Множество отдельных механизмов, регулирующих внутри- и межклеточные взаимодействия, выполняют разнонаправленные функции, уравнивая друг друга.

20 Это приводит к установлению в организме подвижного физиологического баланса и позволяет системе в целом поддерживать относительное динамическое равновесие, несмотря на изменения в окружающей среде и сдвиги, возникающие в процессе жизнедеятельности организма.

25 Нарушение физиологического баланса, в том числе и связанное с нарушением равновесия в микробиоценозах, может проявляться в виде заболеваний различных органов.

Заявляемая композиция и способ применения направлены на профилактику или эффективное снижение отклонений физиологического баланса в части состояния микробиоценоза кишечника под влиянием "возмущающего" фактора в виде антибиотиков.

30 Олигосахариды - углеводы, молекулы которых образованы не более чем 10-ю остатками моносахаридов. Соответственно, различают дисахариды, трисахариды и т.п.

В организмах олигосахариды образуются при ферментативном расщеплении полисахаридов. Микроорганизмы кишечника утилизируют олигосахариды с помощью гликозидаз, и введение олигосахаридов приводит к увеличению продукции и усилению сахаролитической активности этих ферментов.

35 Так как пребиотик - олигосахарид, в форме, установленной согласно настоящему изобретению, поступает в заявляемой композиции одновременно с антибиотиком и в необходимом массовом соотношении, то при подавлении антибиотиком патогенных бактерий собственная микрофлора толстой кишки не погибает, а синхронно с поступлением олигосахарида гидролизует (сбраживает) последний с образованием эффективного количества кислот: молочной, частично муравьиной и уксусной.

40 При этом в толстой кишке повышается осмотическое давление до 6,6-8,0 атм и снижается значение показателя кислотности ниже pH 5,0, т.е. в сторону повышения кислотности, что приводит к надежному поддержанию нормальной избирательной проницаемости биологических мембран кишечника и удержанию в нем ионов аммония, удалению аммиака из крови в кишечник и его ионизации и тем самым создает в просвете толстого кишечника совершенно неблагоприятные условия для развития других видов бактерий, например сальмонелл.

45 Образовавшиеся кислые продукты и другие метаболиты подавляют развитие широкого спектра гнилостной микрофлоры. В результате в просвете кишечника уменьшается количество патогенных бактерий и токсичных метаболитов (аммиака, скатола, индола и др).

50 На фоне эффективного поддержания гомеостаза беспрепятственно обеспечивается достаточное размножение и стимуляция роста сохраняемой естественной полезной

микрофлоры кишечника.

При нарастании кислотности среды кислота вступает в реакцию с аминогруппами белка и при этом, путем отнятия ОН-ионов способствует возникновению электроположительного белка, подавляющего воспалительные процессы, которые могли бы возникнуть в

5 кишечнике в силу внешних причин и как осложнение основного заболевания.

Любая неживая и живая материя: организм, система, орган, ткань, клетка, клеточные органеллы и субстраты и т.п., имеет свой спектр электромагнитных колебаний в широком диапазоне от сотых герца (Гц) до кило-, мегагерца и более сложных гармоник.

10 В норме эти колебания называются гармоническими (или физиологическими), при патологии - дисгармоническими колебаниями (или патологическими).

Олигосахариды как растительные компоненты имеют энергетические составляющие, иницирующие сверхслабые электромагнитные колебания, которые накладываются на дисгармонические колебания, вносимые антибиотиками, и при выбранном массовом соотношении ингредиентов происходит как бы "стирание" этой потенциально

15 патологической информации.

Это действие олигосахаридов, очевидно, связано с иммуностимулирующим эффектом, который повышает неспецифическую резистентность организма к инфекциям и сохраняет "биологическое равновесие".

20 При этом происходит восстановление процессов саморегуляции и усиление гармонических колебаний, стимулирующих процессы регенерации слизистой оболочки кишечника.

Процесс приготовления заявляемой композиции предусматривает подготовку заданных количеств порошкообразных антибиотика и пребиотика с гарантированной поставщиком степенью чистоты не менее 95%, подсушку до 2-3% влажности и смешивание в

25 соотношении, предусмотренном настоящим изобретением. В смесь также вводят добавки против слеживания, ароматизаторы, вкусовые корректоры и производится снятие статических электрических зарядов.

Далее, в соответствии с дозировкой и лекарственной формой производят фасовку готового продукта.

30 Были приготовлены композиции со следующими сочетаниями ингредиентов:

1. ФОС с одним из амфениколов, причем ФОС в виде порошка с размером частиц от 0,1 до 0,3 мм со степенью полимеризации от 2 до 6, а антибиотик - в виде порошка с размером частиц от 130 до 200 мкм, при этом антибиотик и ФОС взяты в массовом соотношении 1:1,5 соответственно.

35 2. ФОС с одним из фторхинолонов, причем ФОС в виде порошка с размером частиц от 0,1 до 0,3 мм со степенью полимеризации от 2 до 6, а антибиотик - в виде порошка с размером частиц от 30 до 120 мкм, при этом антибиотик и ФОС взяты в массовом соотношении 1:2 соответственно.

40 3. ФОС с одним из гликопептидов, причем ФОС в виде порошка с размером частиц от 0,1 до 0,3 мм со степенью полимеризации от 2 до 6, а антибиотик - в виде порошка с размером частиц от 20 до 90 мкм, при этом антибиотик и ФОС взяты в массовом соотношении 1:4 соответственно.

45 4. ФОС с одним из ансамицинов, причем ФОС в виде порошка с размером частиц от 0,1 до 0,3 мм со степенью полимеризации от 4 до 10, а антибиотик - в виде порошка с размером частиц от 20 до 140 мкм, при этом антибиотик и ФОС взяты в массовом соотношении 1:15 соответственно.

50 5. ФОС с одним из амфениколов, причем ФОС в виде порошка с размером частиц от 0,1 до 0,3 мм со степенью полимеризации от 2 до 6, а антибиотик - в виде порошка с размером частиц от 20 до 90 мкм, при этом антибиотик и ФОС взяты в массовом соотношении 1:30 соответственно.

6. ФОС с одним из нитрофуранов, причем ФОС в виде порошка с размером частиц от 0,1 до 0,3 мм со степенью полимеризации от 2 до 8, а антибиотик - в виде порошка с размером частиц от 20 до 120 мкм, при этом антибиотик и ФОС взяты в массовом

соотношении 1:70 соответственно.

7. ФОС с одним из сульфаниламидных препаратов (бисептол), причем ФОС в виде порошка с размером частиц от 0,2 до 0,3 мм со степенью полимеризации от 2 до 6, а антибиотик - в виде порошка с размером частиц от 20 до 120 мкм, при этом антибиотик и

5 ФОС взяты в массовом соотношении 1:100 соответственно.

8. Галактоолигосахарид (ГОС) с одним из амфениколов, причем ГОС в виде порошка с размером частиц от 0,1 до 0,3 мм со степенью полимеризации от 5 до 15, а антибиотик - в виде порошка с размером частиц от 50 до 150 мкм, при этом антибиотик и ГОС взяты в массовом соотношении 1:2 соответственно.

10 9. ГОС с одним из фторхинолонов, причем ГОС в виде порошка с размером частиц от 0,1 до 0,3 мм со степенью полимеризации от 4 до 12, а антибиотик - в виде порошка с размером частиц от 20 до 90 мкм, при этом антибиотик и ГОС взяты в массовом соотношении 1:3 соответственно.

15 10. ГОС с одним из гликопептидов, причем ГОС в виде порошка с размером частиц от 0,1 до 0,3 мм со степенью полимеризации от 5 до 15, а антибиотик - в виде порошка с размером частиц от 30 до 100 мкм, при этом антибиотик и ГОС взяты в массовом соотношении 1:40 соответственно.

20 11. ГОС с одним из ансамицинов, причем ГОС в виде порошка с размером частиц от 0,1 до 0,3 мм со степенью полимеризации от 3 до 10, а антибиотик - в виде порошка с размером частиц от 20 до 110 мкм, при этом антибиотик и ГОС взяты в массовом соотношении 1:60 соответственно.

25 12. ГОС с одним из производных фосфоновой кислоты (фосфомицин), причем ГОС в виде порошка с размером частиц от 0,1 до 0,3 мм со степенью полимеризации от 4 до 12, а антибиотик - в виде порошка с размером частиц от 20 до 90 мкм, при этом антибиотик и ГОС взяты в массовом соотношении 1:90 соответственно.

13. ГОС с одним из нитрофуранов, причем ГОС в виде порошка с размером частиц от 0,1 до 0,3 мм со степенью полимеризации от 3 до 10, а антибиотик - в виде порошка с размером частиц от 90 до 200 мкм, при этом антибиотик и ГОС взяты в массовом соотношении 1:55 соответственно.

30 14. ГОС с одним из сульфаниламидных препаратов (стрептоцид), причем ГОС в виде порошка с размером частиц от 0,2 до 0,3 мм со степенью полимеризации от 2 до 6, а антибиотик - в виде порошка с размером частиц от 40 до 150 мкм, при этом антибиотик и ГОС взяты в массовом соотношении 1:45 соответственно.

35 15. Ксилоолигосахарид (КОС) с одним из амфениколов, причем КОС в виде порошка с размером частиц от 0,2 до 0,3 мм со степенью полимеризации от 2 до 6, а антибиотик - в виде порошка с размером частиц от 20 до 120 мкм, при этом антибиотик и КОС взяты в массовом соотношении 1:45 соответственно.

40 16. КОС с одним из фторхинолонов, причем КОС в виде порошка с размером частиц от 0,1 до 0,3 мм со степенью полимеризации от 2 до 8, а антибиотик - в виде порошка с размером частиц от 20 до 120 мкм; при этом антибиотик и КОС взяты в массовом соотношении 1:80 соответственно.

45 17. КОС с одним из гликопептидов, причем КОС в виде порошка с размером частиц от 0,2 до 0,3 мм со степенью полимеризации от 4 до 10, а антибиотик - в виде порошка с размером частиц от 160 до 200 мкм; при этом антибиотик и КОС взяты в массовом соотношении 1:100 соответственно.

18. КОС с одним из ансамицинов, причем КОС в виде порошка с размером частиц от 0,1 до 0,3 мм со степенью полимеризации от 2 до 8, а антибиотик - в виде порошка с размером частиц от 20 до 100 мкм; при этом антибиотик и КОС взяты в массовом соотношении 1:65 соответственно.

50 19. КОС с одним из производных фосфоновой кислоты (фосфомицин), причем КОС в виде порошка с размером частиц от 0,2 до 0,3 мм со степенью полимеризации от 4 до 10, а антибиотик - в виде порошка с размером частиц от 20 до 100 мкм; при этом антибиотик и КОС взяты в массовом соотношении 1:5,5 соответственно.

20. КОС с одним из нитрофуранов, причем КОС в виде порошка с размером частиц от 0,1 до 0,3 мм со степенью полимеризации от 2 до 6, а антибиотик - в виде порошка с размером частиц от 30 до 120 мкм, при этом антибиотик и КОС взяты в массовом соотношении 1:3,5 соответственно.

5 21. КОС с одним из сульфаниламидных препаратов, причем КОС в виде порошка с размером частиц от 0,1 до 0,3 мм, со степенью полимеризации от 2 до 6, а антибиотик - в виде порошка с размером частиц от 20 до 90 мкм, при этом антибиотик и КОС взяты в массовом соотношении 1:2 соответственно.

10 22. Мальтоолигосахарид (МОС) с одним из амфениколов, причем МОС в виде порошка с размером частиц от 0,1 до 0,3 мм со степенью полимеризации от 2 до 6, а антибиотик - в виде порошка с размером частиц от 120 до 180 мкм, при этом антибиотик и МОС взяты в массовом соотношении 1:1 соответственно.

15 23. МОС с одним из фторхинолонов, причем МОС в виде порошка с размером частиц от 0,2 до 0,3 мм со степенью полимеризации от 2 до 6, а антибиотик - в виде порошка с размером частиц от 20 до 120 мкм, при этом антибиотик и МОС взяты в массовом соотношении 1:6 соответственно.

20 24. МОС с одним из гликопептидов, причем МОС в виде порошка с размером частиц от 0,1 до 0,3 мм со степенью полимеризации от 2 до 6, а антибиотик - в виде порошка с размером частиц от 20 до 90 мкм, при этом антибиотик и МОС взяты в массовом соотношении 1:25 соответственно.

25 25. МОС с одним из производных фосфоновой кислоты (фосфомицин), причем МОС в виде порошка с размером частиц от 0,1 до 0,3 мм со степенью полимеризации от 2 до 8, а антибиотик - в виде порошка с размером частиц от 20 до 120 мкм, при этом антибиотик и МОС взяты в массовом соотношении 1:60 соответственно.

26. МОС с одним из ансамицинов, причем МОС в виде порошка с размером частиц от 0,1 до 0,3 мм со степенью полимеризации от 5 до 15, а антибиотик - в виде порошка с размером частиц от 20 до 90 мкм, при этом антибиотик и МОС взяты в массовом соотношении 1:70 соответственно.

30 27. МОС с одним из монобактамов, причем МОС в виде порошка с размером частиц от 0,1 до 0,3 мм со степенью полимеризации от 4 до 12, а антибиотик - в виде порошка с размером частиц от 40 до 140 мкм, при этом антибиотик и олигосахарид взяты в массовом соотношении 1:100 соответственно.

35 28. МОС с одним из сульфаниламидных препаратов, причем МОС в виде порошка с размером частиц от 0,1 до 0,3 мм со степенью полимеризации от 2 до 8, а антибиотик - в виде порошка с размером частиц от 20 до 120 мкм, при этом антибиотик и МОС взяты в массовом соотношении 1:6 соответственно.

Заявленная фармацевтическая композиция представлена в лекарственных формах, пригодных для орального применения, в частности в виде капсул, таблеток, порошков, пилюль, драже, гранул, саше, геля, пасты, сиропа, эмульсии, суспензии, раствора.

40 В состав композиций вводятся фармацевтически приемлемые количества вспомогательных веществ, улучшающих органолептические и потребительские свойства, в частности наполнители, корректоры вкуса, ароматизаторы.

Возможность осуществления заявленного изобретения может быть проиллюстрирована нижеследующими примерами:

45	Пример 1.	
	Капсулы желатиновые (содержимое) (1100 мг):	
	Азитромицин	500,0 мг
	ФОС	5000,0 мг
	Пример 2.	
	Таблетки (вес 1300 мг)	
50	Моксифлоксацин	400,0 мг
	МОС	800,0 мг
	Вспомогательные вещества:	
	Микрокристаллическая целлюлоза	50,0 мг
	Кросповидон	20,0 мг

Кроскармелоза натрия	20,0 мг
Тальк	5,0 мг
Стеарат магния	5,0 мг
Пример 3.	
Порошок (для приготовления суспензии 5,0 мл)	
Амоксициллин	125,0 мг
Клавулановая кислота	31,25 мг
ФОС	200,0 мг

5

Порошок растворяют в 5,0 мл охлажденной до комнатной температуры кипяченой воды непосредственно перед применением.

10

Пример 4.

Сироп:

Нифуроксазид	200,0 мг
ГОС	300,0 мг

Вспомогательные вещества:

15

Сахароза	30,0 мг
Кислоты лимонной моногидрат	1000,0 мг
Глицин (усилитель вкуса)	14,5 мг
Хинолиновый желтый (краситель)	5,0 мг
Тетраборат натрия (консервант)	5,0 мг
Апельсин 526 (ароматизатор)	4,56 мг

20

Дистиллированная вода	100,0 мл
-----------------------	----------

Пример 5.

Гель:

Моксифлоксацин	400,0 мг
ФОС	800,0 мг

25

Основа:

Поливинилпирролидон	12000,0 мг
---------------------	------------

Пример 6.

Гранулы (в пакетиках):

Нифурател	500,0 мг
КОС	400,0 мг

30

Пример 7.

Паста:

Амоксициллин	125,0 мг
Клавулановая кислота	31,25 мг
ФОС	200,0 мг

35

Основа:

Вазелиновое масло	712,5 мг
-------------------	----------

Пример 8.

Мазь:

Азитромицин	500,0 мг
ГОС	600,0 мг

40

Основа:

Вазелиновое масло	11000,0 мг
-------------------	------------

Пример 9.

Для изучения действия полученных препаратов и подтверждения их пригодности в качестве профилактических и терапевтических лекарственных средств проводили исследования их влияния на состояние организма больных различными инфекционными заболеваниями.

45

Для чего оценивали действие препаратов на общее состояние организма, физическую активность, сон, аппетит, прогрессирование атеросклероза, неврологический статус и течение соматических хронических заболеваний (сахарный диабет).

50

В составе опытной группы под наблюдением находились 157 пациентов в возрасте от 19 до 70 лет, мужчин - 67, женщин - 82.

Из них: с диагнозом язвенная болезнь желудка - 48 пациентов, с диагнозом хронический бронхит и бронхоэктатическая болезнь - 45 пациентов, с диагнозом острая

или хроническая пневмония - 40 человек, с гинекологическими диагнозами - 24 женщины.

Диагноз устанавливался при амбулаторном обследовании на основании общего врачебного осмотра, а также, в частности, кольпоскопии, данных дополнительного обследования, включающих, в частности, лабораторные, биохимические, цитологические
5 исследования, данные инструментальных методов исследования (ЭКГ, эхокардиография, рентгеноскопия, эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС)).

Все пациенты были разделены по нозологии на три группы: I (48 человек) - с заболеваниями органов желудочно-кишечного тракта: язвенная болезнь желудка; II (85 человек) - с заболеваниями нижних дыхательных путей: хронический бронхит,
10 бронхоэктатическая болезнь, острая и хроническая пневмония; III (24 человека) - с заболеваниями репродуктивной системы: эрозии шейки матки, дисбиоз влагалища.

Практически все пациенты (как следует из анамнеза) в течение длительного времени имели симптомы нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта: колит, энтероколит, дисбактериоз, синдром раздраженного кишечника (СРК), обусловленные применением (в
15 предыдущем лечении) антибиотиков из группы: пенициллинов, цефалоспоринов, тетрациклинов, линкозамидов, макролидов, которые практически не оказывали ожидаемого эффекта и, как правило, вызывали различные аллергические реакции.

Всем больным до начала приема заявленной композиции исследовали кровь: общий анализ, биохимические показатели: АСТ, АЛТ, креатинин, глюкозу, кальций, общий
20 билирубин, белок, сывороточное железо, ОЖСС, натрий, калий, холестерин, мочевую кислоту, мочевины, альбумин, щелочную фосфатазу, ГГТ, триглицериды, β -липопротеиды; мочу: общий анализ; содержимое кишечника: микробиологический анализ содержимого кишечника и копрограмму; пациентам с заболеваниями органов желудочно-кишечного тракта дополнительно проводили ЭГДС, а у женщин, до начала и после окончания лечения,
25 проводили диагностические процедуры: кольпоскопию с последующей биопсией слизистой оболочки шейки матки для цитологического исследования и брали мазок из цервикального канала и вагины для микробиологического обследования содержимого.

В каждой нозологической группе были выделены: одна опытная и две контрольные группы.

30 Так, пациенты I группы были разделены следующим образом:

1-я группа пациентов (опытная) - 6 человек, принимала фармацевтическую композицию в виде гранул, включающую нифурател и КОС, по 2-3 раза в день после приема пищи, в течение 7-10 дней.

2-я группа пациентов (контроль) - 18 человек, принимала нифурател в дозе 500,0 мг и
35 КОС в дозе 400,0 мг отдельно, в течение 7-10 дней.

3-я группа (контроль) - 24 человек, принимала нифурател в дозе 500,0 мг и плацебо в дозе 400,0 мг (вместо КОС) в течение 7-10 дней.

Контрольные исследования проводили в течение 2 месяцев через каждые 10-14 дней.

Резюме: улучшение общего состояния было зарегистрировано у большинства пациентов
40 опытной группы (5 человек) после 5-6 дней приема заявленной композиции. Пациенты с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) отмечали исчезновение болевых ощущений в области желудка, ДПК и кишечника, а в анализах кишечного содержимого отмечено увеличение содержания лактобацилл и бифидобактерий; через 14 дней после начала лечения (во время проведения контрольной ЭГДС) у них было отмечено
45 значительное уменьшение гиперемии и отека слизистой желудка и ДПК и появление первых признаков эпителизации язвенных дефектов.

Через 6-9 дней после начала лечения состояние пациентов контрольных групп также улучшилось, однако в первой группе (у 9 пациентов - 50%), а во второй группе (у 18 пациентов - 75%) отчетливо проявились симптомы воздействия антибиотиков на кишечную
50 микрофлору в виде дискомфорта в области живота, слабых болей по ходу толстого кишечника, метеоризма и диареи (дисбиоз кишечника).

У 2 пациентов этих двух групп дисбиоз кишечника привел к снижению аппетита и нарушению сна.

Пациенты II группы (с заболеваниями нижних дыхательных путей) также были разделены на три группы:

1-я группа пациентов (опытная) - 12 человек, принимала заявленную композицию в таблетированной форме, азитромицин с МОС, по 1 разу в день, во время или после приема пищи в течение 3 дней; курсовая доза азитромицина соответствовала количеству, определенному инструкцией по применению азитромицина в стандартных схемах лечения конкретных заболеваний нижних дыхательных путей и, как правило, не превышала 1,5 грамма;

2-я группа пациентов (контрольная) - 36 человек, принимала азитромицин в дозе 500,0 мг и МОС в дозе 1500,0 мг отдельно, 1 раз в день с интервалом в 2-2,5 часа, в течение 3 дней;

3-я группа пациентов (контрольная) - 37 человек, принимала азитромицин в дозе 500,0 мг и плацебо в дозе 1500,0 мг (вместо МОС) 1 раз в день с интервалом в 2 - 2, 5 часа, в течение 3 дней.

В каждой группе пациенты были сравнимы по возрасту, длительности и тяжести заболевания, а также по сопутствующей патологии.

Контрольные исследования проводили в течение 2 месяцев через каждые 8-10 дней.

Резюме: улучшение общего состояния было зарегистрировано у всех 6 пациентов опытной группы после 3-х дней приема композиции. Во время проведения рентгеноскопии легких отмечено уменьшение перибронхиального и внутрибронхиального воспаления, увеличение прозрачности легких, увеличение подвижности диафрагмы, улучшение дренажной функции бронхов.

У пациентов обеих контрольных групп в первые дни приема композиции состояние оценивали как неудовлетворительное: отмечалось повышение температуры тела, слабость, депрессия, метеоризм, запоры или диарея. Через 5 дней после начала лечения состояние больных контрольной группы также улучшилось, однако в первой группе у 9 (50%) во второй группе у 28 (75%) пациентов отчетливо проявились симптомы отрицательного воздействия антибиотиков на кишечную микрофлору в виде дискомфорта в области живота, слабых болей по ходу толстого кишечника, метеоризма и диареи.

Пациенты III группы также были условно разделены на 3 группы:

1-я группа пациентов (опытная) - 6 человек, принимала заявленную фармацевтическую композицию в виде капсул, содержащих моксифлоксацин в дозе 400,0 мг и ФОС в дозе 800,0 мг, 2 раза в день, во время или после приема пищи в течение 7-10 дней;

2-я группа пациентов (контрольная) - 9 человек, принимала моксифлоксацин в дозе 400,0 мг и ФОС в дозе 800,0 мг отдельно, двукратно, с промежутком в 2 - 2,5 часа, в течение 7-10 дней;

3-я группа пациентов (контрольная), 9 человек, принимала моксифлоксацин в дозе 400,0 мг и плацебо в дозе 800,0 (вместо ФОС) двукратно, после еды в течение 7-10 дней.

Резюме: улучшение общего состояния было зарегистрировано у 9 пациентов опытной группы после 5-8 дней приема композиции. Во время проведения кольпоскопии через 21 день от начала лечения было отмечено появление первых признаков краевой эпителизации эрозий и появление в микробиоценозах влагилица лактобацилл и бифидобактерий; значительно уменьшились выделения и полностью исчезли болевые ощущения. Данные цитологического исследования после окончания приема препарата свидетельствовали о практически полном замещении цилиндрического эпителия плоским эпителием, а мазки свидетельствовали о снижении явлений воспаления.

У пациентов всех контрольных групп в первые дни приема композиции состояние оценивали как неудовлетворительное: отмечалось повышение температуры тела, слабость, депрессия, метеоризм, запоры или диарея. Через 6-9 дней после начала лечения состояние больных контрольных групп улучшилось, однако в первой группе у 5 и во второй группе у 6 пациенток отчетливо проявились симптомы отрицательного воздействия антибиотиков на кишечную микрофлору: в виде дискомфорта в области живота, слабых болей по ходу толстого кишечника, метеоризма и диареи.

Практически у всех пациентов опытных групп (с учетом деления по нозологии) функциональное состояние желудочно-кишечного тракта нормализовалась, количество мышечных волокон, жира, жирных кислот, не переваренной клетчатки в копрограмме было в пределах нормы. Анализ динамики ряда биохимических показателей показал, что имеет место значимое снижение билирубина, β -липопротеидов, триглицеридов, АЛТ, АСТ.

Структурно-функциональные изменения белков плазмы демонстрируют усиление связывающей способности альбумина, возрастание активности антител и белков системы комплемента. Результаты биохимического исследования и клеточного состава периферической крови также свидетельствуют о позитивной динамике процесса.

Одновременно возросло количество синтезируемой мочевины, что свидетельствует об улучшении процессов переаминирования и трансаминирования аминокислот в печени, т.е. о нормализации обменных дезинтоксикационных процессов в печени.

Практически все пациенты опытных групп отмечали улучшение качества жизни за счет увеличения физической активности, улучшения настроения и сна, нормализации аппетита и работы кишечника. Отрицательные побочные последствия приема композиций с антибиотиками никак не проявлялись ни в процессе лечения, ни при последующем наблюдении.

В контрольных группах у пациентов, получавших антибиотик и олигосахарид отдельно, показатели внутрикишечного гомеостаза приближались к показателям опытной группы только в 53% случаев.

В контрольных группах у пациентов, получавших антибиотик с плацебо, независимо от снижения выраженности симптомов основного заболевания под влиянием антибиотика, показатели внутрикишечного гомеостаза в 87% случаев не имели отчетливой тенденции к улучшению.

Наблюдение за состоянием большинства пациентов опытных групп, получавших заявляемый препарат (с учетом тяжести основного заболевания), продолжалось в последующие 18 месяцев и подтвердило снижение уровня заболеваемости острыми респираторными вирусными заболеваниями, повышение работоспособности, нормализацию сна, снижение частоты рецидивов основного заболевания и стабильное улучшение качества жизни, в частности эвакуаторной деятельности кишечника.

При сравнении со средними возрастными показателями заболеваемости у пациентов опытных групп установлено также снижение заболеваемости онкологическими заболеваниями, сердечно-сосудистыми заболеваниями, заболеваниями опорно-двигательного аппарата, а также сокращение сроков восстановления при мелких травмах связок, костей и суставов.

С учетом всего вышеизложенного можно сделать обоснованный вывод о том, что заявляемая композиция является эффективным и безопасным средством лечения заболеваний, вызванных инфекционными агентами, при этом композиция оказывает стимулирующий эффект на лактобациллы и бифидобактерии, ингибируя при этом рост и размножение посторонней микрофлоры, оказывая тем самым выраженное профилактическое действие.

Таким образом, в результате созданы варианты эффективной фармацевтической композиции и эффективный способ профилактики дисбиозов, расширены арсеналы фармацевтических композиций и способов профилактики дисбиозов.

При этом расширен диапазон применения композиции пребиотиков и антибиотиков за счет включения в состав композиции наиболее эффективных антибактериальных препаратов для приема внутрь (например, фторхинолоны и ансамицины) и устранения побочных явлений.

Кроме того, обеспечена эффективная утилизация пребиотического компонента композиции в кишечнике за счет введения олигосахаридов оптимальной степени полимеризации и оптимального соотношения компонентов с необходимой дисперсностью (размеров частиц).

Формула изобретения

1. Фармацевтическая композиция для профилактики дисбиоза кишечника в процессе антибиотикотерапии, предназначенная для перорального применения, содержащая антибиотик и пребиотик, отличающаяся тем, что антибиотик и пребиотик включены в виде порошка, при этом в качестве пребиотика включен олигосахарид, выбранный из группы: фруктоолигосахариды, галактоолигосахариды, ксилоолигосахариды, мальтоолигосахариды и изомальтоолигосахариды со степенью полимеризации от 2 до 10, с размером частиц до 0,3 мкм и чистотой не менее 95%, а антибиотик - с размерами частиц от 20 до 200 мкм; антибиотик и олигосахарид включены в массовом соотношении от 1:1 до 1:100 соответственно.
2. Фармацевтическая композиция для профилактики дисбиоза кишечника в процессе антибиотикотерапии, предназначенная для перорального применения, содержащая антибиотик и пребиотик, отличающаяся тем, что антибиотик и пребиотик включены в виде порошка, при этом антибиотик, выбранный из группы: бета-лактамы, включая комбинации бета-лактамов с ингибиторами бактериальных бета-лактамаз; азалиды, фторхинолоны, амфениколы, гликопептиды, ансамицины, нитрофураны, производные фосфоновой кислоты, циклосерин, триметоприм, включен с размерами частиц от 20 до 200 мкм, а в качестве пребиотика включен олигосахарид со степенью полимеризации от 2 до 10, с размером частиц до 0,3 мкм, чистотой не менее 95%; при этом антибиотик и олигосахарид включены в состав композиции в массовом соотношении от 1:1 до 1:100 соответственно.
3. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1 и 2, отличающаяся тем, что она содержит фармацевтически приемлемые количества вспомогательных веществ, улучшающих органолептические и потребительские свойства, выбранные из группы: наполнители, корректоры вкуса, ароматизаторы, отдушки.
4. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1 и 2, отличающаяся тем, что она выполнена в лекарственной форме, пригодной для перорального применения, выбранной из группы: капсулы, таблетки, порошки, пилюли, драже, гранулы, саше, гели, пасты, сиропы, эмульсии, суспензии, растворы.
5. Способ профилактики дисбиоза кишечника в процессе проведения антибиотикотерапии, предусматривающий прием фармацевтической композиции по п.1 или 2, которую вводят перорально.

35

40

45

50