

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202292530** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2023.12.12

(22) Дата подачи заявки
2022.10.03

(51) Int. Cl. *A61K 31/422* (2006.01)
A61K 31/345 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 33/44 (2006.01)
A61K 36/00 (2006.01)
A61K 35/02 (2015.01)
A61P 1/12 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

(54) **КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ КУПИРОВАНИЯ ДИАРЕИ БАКТЕРИАЛЬНОГО, ВИРУСНО-БАКТЕРИАЛЬНОГО И ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ГЕНЕЗА**

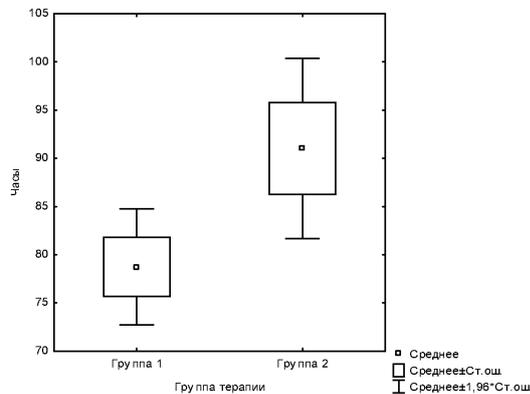
(96) **2022000090 (RU) 2022.10.03**

(71) Заявитель:
**ДИКОВСКИЙ АЛЕКСАНДР
ВЛАДИМИРОВИЧ (СУ)**

(72) Изобретатель:
**Диковский Александр Владимирович,
Сергеев Артемий Александрович,
Щанкина Вера Геннадьевна (RU)**

(74) Представитель:
Квашнин В.П. (RU)

(57) Изобретение относится к области медицины и касается композиции, пригодной для лечения больных диареей бактериального и вирусно-бактериального генеза, в том числе, при неидентифицированных и/или неуточненных кишечных инфекциях, содержащей кишечный антисептик в сочетании с энтеросорбентом в эффективных количествах, где антисептик выбран из группы, представляющей нифуроксазид, нифурател, рифаксимин, а сорбент выбран из группы, представляющей лигнин гидролизный, активированный уголь, диоксид кремния, дисмектит. Также изобретение относится к области медицины и касается композиции, применяемой для лечения диареи функционального генеза при синдроме раздраженного кишечника диарейного типа, в том числе, при сопутствующем синдроме избыточного бактериального роста, содержащей кишечный антисептик в сочетании с энтеросорбентом в эффективных количествах, обеспечивающих терапевтически эффективную суточную дозу композиции. Технический результат заключается в достижении неожиданного синергетического эффекта за счет реализации механизма одновременного антибактериального воздействия кишечного антисептика на патогенные или условно патогенные микроорганизмы и сорбционно-очищающего действия энтеросорбента в отношении патогенных или условно патогенных микроорганизмов, а также продуктов их жизнедеятельности с одновременной абсорбцией избытков жидкости в просвете ЖКТ в заявленных эффективных количествах, способных нормализовать частоту и консистенцию кала.



A1

202292530

202292530

A1

КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ КУПИРОВАНИЯ ДИАРЕИ БАКТЕРИАЛЬНОГО, ВИРУСНО БАКТЕРИАЛЬНОГО И ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ГЕНЕЗА

Описание

Изобретение относится к области медицины и касается композиции, пригодной для лечения больных диареей бактериального и вирусно бактериального генеза, в том числе, при неидентифицированных и/или неуточненных кишечных инфекциях, содержащей кишечный антисептик в сочетании с энтеросорбентом в эффективных количествах, обеспечивающих терапевтически эффективную суточную дозу композиции. Также изобретение относится к области медицины и касается композиции, применяемой для лечения диареи функционального генеза при синдроме раздраженного кишечника диарейного типа, в том числе, при сопутствующем синдроме избыточного бактериального роста, содержащей кишечный антисептик в сочетании с энтеросорбентом в эффективных количествах, обеспечивающих терапевтически эффективную суточную дозу композиции.

Известно, что частота распространения острых кишечных инфекций (ОКИ) по данным ВОЗ составляет от 1 до 1,2 млрд. регистрируемых ежегодно. ОКИ это полиэтиологическая группа инфекционных заболеваний, сопровождающаяся нарушением моторики желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) с развитием диарей различного генеза.

Диарея бактериального и вирусно бактериального генеза - это симптом, проявляющийся у больного, как учащённая (более 2 раз в сутки) дефекация, с водянистым стулом, который имеет объём более 200 мл и часто сопровождающаяся болевыми ощущениями в области пупка, экстренными позывами и анальным недержанием на фоне бактериальной или вирусно бактериальной кишечной инфекции.

Диарея при синдроме раздраженного кишечника диарейного типа – симптом, который развивается на фоне функциональных нарушений моторики кишечника, изменения баланса микрофлоры кишечника, изменения рецепторного состава слизистой кишечника, проявляющийся в том, что у пациентов более чем в 25 % дефекаций, форма кала соответствует типам 6–7 по Бристольской шкале (жидкий стул) и менее чем в 25 % – типам 1–2 или пациент сообщает, что у него

наблюдается преимущественно диарея (типы 6–7 по Бристольской шкале). Симптомы возникают в течение последних 3 месяцев при общей продолжительности наблюдения не менее 6 мес.

Таким образом, задачей настоящего изобретения являлось создание новой композиции для лечения больных диареей бактериального, вирусно бактериального и функционального генеза, а также диарей, характерных для синдрома раздраженного кишечника диарейного типа, в том числе, с синдромом избыточного бактериального роста.

Новая композиция содержит кишечный антисептик и энтеросорбент, обладает высокой стабильностью, без ограничения использования по отношению ко всем возрастным и специфическим группам пациентов. Композиция может применяться в виде пероральной дозированной единичной лекарственной форме, обеспечивая терапевтически эффективную суточную дозу.

Кишечные антисептики представляют собой вещества антисептического действия, минимально влияющие на симбиотическую микрофлору, но при этом устраняя патогенных возбудителей. Так, в данном изобретении, кишечные антисептики относятся к группе «невсасывающихся» и представляют собой нифуроксазид, нифурател и рифаксимин.

Нифуроксазид представляет собой производное 5-нитрофурана, относящееся к группе кишечных антисептиков. Нифуроксазид ингибирует активность альдозаз, дегидрогеназ, транскетолаз и синтез определенных макробелковых комплексов. В результате действия нифуроксазида нарушаются процессы роста и деления бактериальной клетки, репарации клеточной мембраны бактерий. Эффективность нифуроксазида не обусловлена рН-средой в просвете кишки и не зависит от чувствительности бактерий к антибиотикам. В рамках проведенных исследований минимальная подавляющая концентрация нифуроксазида в отношении условно-патогенных микроорганизмов не изменяется при повторном его применении. Таким образом, использование нифуроксазида позволяет подавить рост и жизнедеятельность бактерий, вызывающих диарею при кишечной инфекции, без значимого влияния на полезную микрофлору ЖКТ.

Нифурател также является производным нитрофурана, действие которого направлено на устранение инфекционных и воспалительных заболеваний и обладает схожими с нифуроксазидом действием – подавление роста и жизнедеятельности

бактерий, вызывающих диарею при кишечной инфекции, без оказания значимого влияния на микрофлору ЖКТ.

Рифаксимин - производное рифамицина, неабсорбируемый кишечный антисептик широкого спектра действия. Обладает широким спектром противомикробной активности, который включает большинство грамотрицательных и грамположительных, аэробных и анаэробных бактерий.

Энтеросорбенты – вещества, которые обладают высокими сорбционными свойствами. Так, в данном изобретении в качестве энтеросорбентов используются активированный уголь, оксид кремния, дисмектит и лигнин гидролизный.

Активированный уголь – вещество природного происхождения, которое используется в медицине благодаря его пористой структуре, которая имеет отрицательный электрический заряд, он помогает притягивать положительно заряженные молекулы, такие как токсины.

Дисмектит – вещество природного происхождения, которое стабилизирует слизистый барьер, образует поливалентные связи с гликопротеинами слизи, увеличивает количество слизи, улучшает её гастропротекторные свойства (в отношении отрицательного действия ионов водорода соляной кислоты, желчных солей, микроорганизмов и их токсинов). Оно обладает сорбционными свойствами, которые объясняются его дискоидно-кристаллической структурой, адсорбирует находящиеся в просвете желудочно-кишечного тракта микроорганизмы.

Диоксид кремния – обладает высокой сорбционной емкостью и при попадании в жидкие среды присоединяет к себе гидроксильные группы и формирует сложную пространственную структуру, особенностью которой является то, что сорбция молекул токсинов, избыточных продуктов обмена веществ, антигенов, микроорганизмов происходит на поверхности частиц, в местах связи оксида кремния с гидроксильными группами. Диоксид кремния содействует снижению метаболической нагрузки и детоксикации.

Лигнин гидролизный обладает адсорбционными и абсорбционными свойствами, благодаря своей химической и пространственной природе, способен сорбировать широкий спектр молекул различных размеров, начиная от ионов тяжелых металлов, воды до белковых молекул, гормонов, а также бактериальных клеток и вирусов, связывает и выводит из организма патогенные бактерии и бактериальные токсины, лекарственные препараты, яды, соли тяжелых металлов. Свойства лигнина гидролизного связаны с его природной пористой химической структурой, способной

абсорбировать и адсорбировать вещества и микроорганизмы, очищать слизистую кишечника. Лигнин гидролизный не всасывается, не токсичен, полностью выводится в неизменном виде через кишечник в течение суток. Применение лигнина в комплексной терапии диарей эффективно, в том числе, за счет его способности связывания свободной жидкости и укреплению консистенции кала.

Вследствие своей природной структуры, используемые в заявляемой комбинации энтеросорбенты, являются источником нерастворимых веществ, формирующих балк содержимого кишечника, который воздействуя на слизистую кишечника в процессе его движения по кишечнику, очищает мукозальный слой слизистой кишечника от части микроорганизмов, клеточного дебриса и токсинов.

Таким образом, использование энтеросорбентов в заявляемой комбинации позволяет снизить бактериальную, антигенную и токсическую нагрузки на слизистую кишечника, уменьшить содержание свободной жидкости в кишечнике, повысить эффективность антибактериального действия кишечного антисептика.

Созданная новая композиция обладает разнонаправленными антибактериальными, сорбционно-очищающими свойствами, которые в совокупности обеспечивают более эффективное устранение симптома диареи, повышая эффективность терапии заявленной композицией. Входящие в состав композиции компоненты хорошо сочетаются при совместном применении, не вызывают межлекарственных взаимодействий. Композиция обладает высокой стабильностью без ограничения использования по отношению ко всем возрастным и специфическим группам пациентов.

Композиция может применяться в виде пероральной дозированной единичной лекарственной формы, а также может применяться для лечения диарей бактериального, вирусно бактериального генеза при неидентифицированных и/или неуточненных кишечных инфекциях, функционального генеза при диареях, связанных с синдромом раздраженного кишечника диарейного типа, включая синдром избыточного бактериального роста (СИБР).

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Из патентного документа RU 2737891 С2 известно применение рифаксимина в комбинации с одновременным применением штамма бифидобактерий для лечения

острых и хронических кишечных инфекций. В качестве штамма бифидобактерий используется *Bifidobacterium longum* W11.

Из патентного документа RU 2519649 C2 известно применение рифаксимины для лечения заболевания кишечника, в частности синдрома раздраженного кишечника (СРК) в дозе 1650 мг/сутки в течение 14 дней.

Из патентного документа RU 2325166 C1 известна фармацевтическая композиция антибиотиков и лактулозы для профилактики энтеральных дисбиозов в процессе антибиотикотерапии. Композиция содержит антибиотики, в том числе, нитрофуранового ряда.

Из патентного документа RU 2427389 C2, известно применение лигнина гидролизного в количестве 1 грамм в комбинации с живыми клетками штамма дрожжей для профилактики и лечения инфекционных и неинфекционных диарей. Данная комбинация оказывает сорбирующий и выраженный антимикробный и противовирусный эффект, или, по меньшей мере, нормализующее действие на моторную функцию (при диарее неинфекционного происхождения).

Из патентного документа US 20090163427 известны фармацевтические составы энтеросорбента и пребиотиков, лекарственные формы и способ профилактики и лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта. Фармацевтическая композиция представляет собой комбинацию гидролитического лигнина с влажностью от 55 % до 65 %, состоящую из частиц размером от 0,15 мм до 0,55 мм, водного раствора лактулозы от 45 % до 55 % и водного раствора олигосахарида от 50 % до 55 % при следующем соотношении ингредиентов (массовые проценты): водный раствор лактулозы: 10÷60; олигосахарида: 10÷50; гидролитический лигнин: количество достаточное. Последовательно добавляют гидролитический лигнин, лактулозу и олигосахарида фруктозы и смешивают с помощью роторного смесителя. Композицию вводят перорально в течение не менее 14 дней и не более 30 дней, от двух до четырех раз в сутки, в зависимости от веса и возраста пациента. Композиция используется в качестве лекарственного средства для лечения желудочно-кишечных заболеваний, включая бактериальные, вирусные, протозойные кишечные инфекции, пищевые отравления, антибиотикотерапия, химиотерапия и лучевая терапия.

В патенте RU 2651752 C2 раскрыт способ лечения стертых форм дизентерии. Для этого вводят нифуроксазид по 200 мг 4 раза в день в течение 7 дней, полиоксидоний 6 мг в/м в течение 5 дней и бифиформ по 2 капсулы 3 раза в день в течение 10 дней. Указанный способ позволяет повысить эффективность лечения

стертых форм дизентерии за счет подавления роста микроорганизмов, регулирования иммунитета, а также процессов воспаления и регенерации поврежденных тканей.

Использование антибактериальных средств при лечении диарей приводит к разрушению или нарушению функции патогенных или условно патогенных бактерий, однако, продукты разрушения таких клеток или продукты их жизнедеятельности (эндо и экзотоксины) могут оказывать самостоятельное токсическое, воспалительное действие на слизистую кишечника, что способствует диарейному симптому.

К тому же, антибактериальные средства не оказывают противовирусного действия и соответственно не могут влиять на диарею ими вызванную.

Использование энтеросорбентов, не смотря на способность снижения токсической нагрузки в кишечнике, вызванной бактериальными токсинами или разрушенными фрагментами бактерий, частичной сорбции бактерий, вирусов и избытка жидкости, не способно подавлять жизнеспособность патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, что также делает борьбу с диарейным симптомом менее эффективным.

Известные из уровня техники композиции не решали задач, связанных с созданием комбинации в единой пероральной дозированной форме, обладающей антибактериальными, сорбционно-очищающими свойствами, которые в совокупности обеспечивают более эффективное устранение симптомов диареи различного генеза, тем самым повышая эффективность терапии.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Изобретение относится к композиции, созданной на основе кишечного антисептика и энтеросорбента для совместного применения в пероральной дозированной единой лекарственной форме за счет разнонаправленного действия.

Неожиданно было обнаружено, что при совместном применении комбинации кишечного антисептика и энтеросорбента при лечении диареи происходит синергетическое воздействие каждого из компонентов.

Так, кишечный антисептик подавляет жизнеспособность и жизнедеятельность патогенных и условно патогенных бактерий, а энтеросорбент сорбирует образованные бактериями токсины, антигены и фрагменты разрушенных бактерий и клеток, путем воздействия сорбентсодержащего балла на поверхность слизистой кишечника происходит очищение ее мукозального слоя, что приводит к снижению воспаления

слизистой и восстановлению функциональных характеристик кишечника, прекращению диареи. При этом оценка активности каждого из компонентов в составе данной комбинации показала отсутствие снижения их активности за счет влияния друг на друга.

Таким образом, настоящее изобретение относится к композиции для купирования диареи бактериального, вирусно бактериального и функционального генеза, содержащая кишечный антисептик и энтеросорбент в соотношениях соответственно от 1:1 до 1:10.

В предпочтительном варианте выполнения изобретения кишечный антисептик выбран из выбран нифуроксазида, нифуратела, рифаксимины. Энтеросорбент выбран из лигнина гидролизного, активированного угля, диоксида кремния, дисмектита.

В наиболее предпочтительном варианте композиция согласно настоящему изобретению содержит нифуроксазид и лигнин гидролизный в соотношениях 1:4 в одной суточной дозе. Причем в предпочтительном варианте выполнения настоящего изобретения суточная доза нифуроксазида составляет от 100 мг до 800 мг в сутки, суточная доза нифуратела составляет от 100 мг до 1200 мг в сутки, суточная доза рифаксимины составляет от 100 мг до 1100 мг в сутки. Суточная доза энтеросорбента от 1000 до 5000 мг.

Согласно настоящему изобретению предлагаемая композиция представляет собой перорально дозируемую форму, выполненную в виде порошка, таблетки, капсулы, гранулы, микропеллет.

Согласно другому варианту выполнения изобретения предлагаемая композиция дополнительно может содержать фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества.

Кроме того предлагаемая композиция применяется для купирования диареи бактериального, вирусно бактериального, а также функционального при синдроме раздраженного кишечника диарейного типа, включая синдром избыточного бактериального роста.

Также настоящее изобретение относится к способу купирования диареи бактериального, вирусно бактериального генеза, который заключается в приеме заявленной композиции в одной суточной дозе в течение 3-7 дней.

Согласно еще одному варианту выполнения настоящее изобретение относится к способу купирования диареи функционального генеза при синдроме раздраженного кишечника диарейного типа, включая синдром избыточного бактериального роста, который заключается в приеме заявленной композиции в одной суточной дозе в течение 7-14 дней.

Следует отметить, что созданная новая композиция обладает разнонаправленными антибактериальными, сорбционно-очищающими свойствами, которые в совокупности обеспечивают более эффективное устранение симптома диареи, повышая эффективность терапии композициями. Входящие в состав композиции активные компоненты хорошо сочетаются при совместном применении, не вызывая межлекарственных взаимодействий; композиции обладают высокой стабильностью, без ограничения использования по отношению ко всем возрастным и специфическим группам пациентов.

Было установлено, что заявленная композиция обладает неожиданным синергетическим эффектом, направленным на лечение больных диареей различного генеза.

Технический результат заявленного изобретения заключается в достижении неожиданного синергетического эффекта заявленной композиции за счет реализации механизма одновременного антибактериального воздействия кишечного антисептика на патогенные или условно патогенные микроорганизмы и сорбционно-очищающего действия энтеросорбента в отношении патогенных или условно патогенных микроорганизмов, а также продуктов их жизнедеятельности с одновременной абсорбцией избытков жидкости в просвете ЖКТ в заявленных эффективных количествах, способных нормализовывать частоту и консистенцию кала.

Композиция может применяться в виде пероральной дозированной единичной лекарственной формы, а также может применяться для лечения диарей бактериального, вирусно бактериального генеза при неидентифицированных и/или неуточненных кишечных инфекциях, функционального генеза при диареях, связанных с синдромом раздраженного кишечника диарейного типа, включая синдром избыточного бактериального роста (СИБР).

ОСУЩЕСТВЛЕНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Пример 1.

Выбор состава композиции

Для выбора состава композиции использовали следующие основные критерии:

- 1) отсутствие негативного влияния каждого из компонентов на активность и/или стабильность другого компонента;
- 2) обеспечение необходимой суточной дозировки компонентов в комбинации.

Известно, что энтеросорбенты, входящие в состав композиции, обладают неспецифической сорбционной активностью. В связи с этим было необходимо подтвердить отсутствие нежелательной сорбции в отношении кишечных антисептиков, которая могла бы негативно сказаться на специфической активности заявленных кишечных антисептиков.

Для этого было проведено *in vitro* исследование сорбционной активности энтеросорбентов в отношении используемых кишечных антисептиков. Для этого в натрий-фосфатном буфере с рН=7,4-7,6 смешивали навески энтеросорбентов и кишечных антисептиков для получения определенных конечных концентраций.

Конечная концентрация энтеросорбентов в суспензии составляла 4,8 мг/мл, конечные концентрации кишечных антисептиков составляли 0,48 мг/мл, 0,8 мг/мл, 1,2 мг/мл, 2,4 мг/мл, 4,8 мг/мл и 48,0 мг/мл для обеспечения соотношений кишечный антисептик : энтеросорбент 1:10, 1:6, 1:4, 1:2, 1:1, и 10:1, соответственно. Каждая смесь исследовалась в 6 повторностях. Смеси инкубировали в течение 3 часов при частоте смешивания 100 об./мин в термостатируемом шейкере при температуре 37°C. Через 3 часа образцы фильтровали через мембранный нейлоновый фильтр с размером пор 0,45 мкм, после чего определяли остаточное содержание антисептика в фильтрате методом ВЭЖХ.

Расчет сорбционной ёмкости проводили согласно формуле:

$$X = \frac{(X_{н2к} - X_{н2ио}) \cdot 0,01 \cdot 1000}{a_{лиг.}} = \frac{(X_{н2к} - X_{н2ио}) \cdot 10}{a_{лиг.}}$$

где:

$X_{н2к}$ – остаточное содержание кишечного антисептика в контрольном растворе в мг/мл;

$X_{н2ио}$ – остаточное содержание кишечного антисептика в испытуемом растворе в мг/мл;

$a_{лиг.}$ – навеска энтеросорбента, в миллиграммах.

Результаты эксперимента представлены в Таблице 1.

Таблица 1.

Сорбционная ёмкость энтеросорбента в отношении кишечного антисептика в зависимости от соотношения концентраций в среде

Наименование антисептика	Наименование энтеросорбента	Соотношение антисептик : энтеросорбент	Сорбционная емкость энтеросорбента, г/г
нифуроксазид	лигнин гидролизный	1:10	0,0010 ± 0,0008
		1:4	0,0050 ± 0,0013
		1:1	0,0480 ± 0,0054
		10:1	0,1820 ± 0,0113*
нифуроксазид	активированный уголь	1:10	0,0049 ± 0,0010
		1:4	0,0099 ± 0,0022
		1:1	0,0851 ± 0,0124
нифуроксазид	диоксид кремния	1:10	0,0005 ± 0,0001
		1:4	0,0015 ± 0,0001
		1:1	0,0073 ± 0,0004
нифуроксазид	дисмектит	1:10	0,0007 ± 0,0001
		1:4	0,0032 ± 0,0002
		1:1	0,0099 ± 0,0003
нифурател	лигнин гидролизный	1:10	0,0008 ± 0,0002
		1:4	0,0033 ± 0,0007
		1:1	0,0244 ± 0,0014
нифурател	активированный уголь	1:10	0,0026 ± 0,0003
		1:4	0,0073 ± 0,0009
		1:1	0,0688 ± 0,0021
нифурател	диоксид кремния	1:10	0,0002 ± 0,0000
		1:4	0,0012 ± 0,0003
		1:1	0,0089 ± 0,0007
нифурател	дисмектит	1:10	0,0008 ± 0,0008
		1:4	0,0046 ± 0,0013

		1:1	0,0281 ± 0,0023
рифаксимин	лигнин гидролизный	1:10	0,0014 ± 0,0002
		1:4	0,0062 ± 0,0006
		1:1	0,0523 ± 0,0015
рифаксимин	активированный уголь	1:10	0,0021 ± 0,0004
		1:4	0,0083 ± 0,0008
		1:1	0,0668 ± 0,0034
рифаксимин	диоксид кремния	1:10	0,0003 ± 0,0000
		1:4	0,0011 ± 0,0003
		1:1	0,0137 ± 0,0013
рифаксимин	дисмектит	1:10	0,0006 ± 0,0001
		1:4	0,0010 ± 0,0004
		1:1	0,0096 ± 0,0022

*Достоверное отличие для значения соотношения 1:1 (определяли по двустороннему t-критерию Стьюдента $p < 0,05$)

Из данных, представленных в Таблице 1, следует, что при соотношениях кишечный антисептик : энтеросорбент от 1:10 до 1:4, сорбция кишечного антисептика составляет менее 1,0 %, т.е. при попадании разовой суточной дозировки кишечного антисептика 100 мг сорбируется не более 1 мг антибиотика, что минимизирует риск снижения специфической антибактериальной активности антисептика.

В результате испытаний, было обнаружено, что наблюдаемый синергетический эффект заявляемой композиции достигается во всем заявленном диапазоне активных веществ, входящих в её состав.

Пример 2.

Влияние кишечного антисептика на сорбционную активность энтеросорбента

Оценку влияния антисептика на сорбционную активность энтеросорбента проводили в *in vitro* условиях путем измерения адсорбционной способности энтеросорбента в отношении метиленового синего в присутствии различных концентраций кишечного антисептика в среде.

Для этого в колбы вносили навески энтеросорбента и антисептика до заданных конечных концентраций, затем вносили раствор метиленового синего (0,75 мг/мл). Концентрация энтеросорбента составляла 5 мг/мл, концентрации антисептика: 0,5 мг/мл, 1,25 мг/мл и 50,0 мг/мл. В качестве контрольных образцов использовали смесь, содержащую только энтеросорбент без добавления антисептика, а также смеси, с добавлением каждой из тестируемых концентраций антисептика без добавления энтеросорбента. Каждую смесь исследовали в 5 повторностях. Смеси инкубировали в течение 1 часа на магнитной мешалке при частоте перемешивания не менее 120 об./мин. Далее 1 мл супернатанта, полученного после центрифугирования при 6000 об./мин., 15 мин., доводили до 100 мл водой и получали испытуемый раствор. Остаточную концентрацию метиленового синего определяли спектрофотометрически, измеряя оптическую плотность испытуемого раствора в сравнении со стандартным раствором метиленового синего и водой при длине волны 665 нм, толщина кюветы при этом составляла 10 мл.

Расчет адсорбционной активности энтеросорбента осуществляли по формуле:

$$X = \frac{((C - C_1) \cdot G)}{a}$$

где X – адсорбционная активность, мг,

C – содержание метиленового синего в исходном растворе, мг,

C₁ – содержание метиленового синего в растворе после инкубации, мг,

a – масса навески энтеросорбента, мг.

Содержание метиленового синего рассчитывали, исходя из данных по оптической плотности испытуемых растворов и растворов сравнения, с учетом проведенных разведений.

Для описания данных использовали метод описательной статистики, а именно, определяли среднее значение адсорбционной активности энтеросорбента в отношении метиленового синего, а также стандартное отклонение для 10 независимых изменений. Статистическую обработку данных проводили с использованием оценки нормальности распределения методом Шапиро-Вилка, сравнение дисперсий проводили с помощью F-теста, сравнение средних значений проводили с применением двустороннего t-критерия Стьюдента. В результате достоверных различий адсорбционной активности во всех использованных соотношениях антисептика и энтеросорбента не было установлено ($p > 0,05$). Полученные данные представлены в Таблице 2.

Таблица 2.

Адсорбционная активность энтеросорбента в отношении метиленового синего в зависимости от концентрации антисептика в среде

Наименование антисептика	Наименование энтеросорбента	Соотношение антисептик: энтеросорбент	Адсорбционная активность энтеросорбента в отношении метиленового синего, мг
нифуроксазид	лигнин гидролизный	1:10	81,9 ± 1,1
		1:4	84,8 ± 1,0
		10:1	82,2 ± 2,6
		1:1	84,8 ± 1,0
нифуроксазид	активированный уголь	1:10	93,6 ± 2,3
		1:4	90,3 ± 2,1
		10:1	92,2 ± 1,8
		1:1	90,2 ± 2,1
нифуроксазид	диоксид кремния	1:10	76,2 ± 1,3
		1:4	77,0 ± 0,8
		10:1	75,2 ± 2,2
		1:1	77,0 ± 0,8
нифуроксазид	дисмектит	1:10	79,3 ± 2,6
		1:4	76,8 ± 1,7
		10:1	78,1 ± 1,9
		1:1	76,5 ± 1,7
нифурател	лигнин гидролизный	1:10	82,3 ± 0,5
		1:4	83,1 ± 1,4
		10:1	85,3 ± 2,7
		1:1	83,0 ± 1,4
нифурател	активированный уголь	1:10	89,8 ± 1,0
		1:4	94,2 ± 1,8
		10:1	91,3 ± 2,1
		1:1	94,1 ± 1,7
нифурател	диоксид кремния	1:10	80,2 ± 1,3

		1:4	78,8 ± 1,1
		10:1	80,1 ± 2,6
		1:1	78,6 ± 1,0
нифурател	дисмектит	1:10	81,7 ± 1,5
		1:4	80,8 ± 1,8
		10:1	79,9 ± 1,3
		1:1	80,6 ± 1,8
рифаксимин	лигнин гидролизный	1:10	77,8 ± 0,9
		1:4	80,1 ± 1,8
		10:1	79,5 ± 2,8
		1:1	80,0 ± 1,8
рифаксимин	активированный уголь	1:10	82,4 ± 1,2
		1:4	83,9 ± 1,1
		10:1	80,9 ± 0,9
		1:1	83,8 ± 1,1
рифаксимин	диоксид кремния	1:10	80,0 ± 2,1
		1:4	78,9 ± 2,8
		10:1	81,1 ± 1,6
		1:1	78,7 ± 2,8
рифаксимин	дисмектит	1:10	77,5 ± 2,2
		1:4	79,8 ± 1,7
		10:1	78,3 ± 0,6
		1:1	79,7 ± 1,7

В испытанном диапазоне от 10,0 до 1000,0 мг антисептик в составе комбинации не оказывает значимого влияния на адсорбционную активность энтеросорбента, взятого в количестве 100,0 мг. Таким образом, наблюдаемый синергетический эффект заявляемой комбинации достигается во всем заявленном диапазоне активных веществ, входящих в её состав.

Пример 3.

Влияние энтеросорбента на антибактериальную активность кишечного антисептика

Оценку влияния энтеросорбента на антибактериальную активность антисептика проводили в *in vitro* условиях с использованием штаммов бактерий, наиболее часто являющихся возбудителями острых кишечных инфекций.

В качестве тестовых штаммов бактерий был выбран *Campylobacter jejuni* ATCC 11168. После определения минимальной подавляющей концентрации антисептика ингибирующей рост 90 % штамма бактерий (МИК90), проводили инкубирование бактерий (конечная концентрация бактерий в среде 10^4 - 10^5 КОЕ/мл) в жидкой минимальной питательной среде присутствии антисептика в концентрации, эквивалентной МИК90, с добавлением энтеросорбента в определенных концентрациях или без него.

Для *Campylobacter jejuni* ATCC 11168 концентрации энтеросорбента составляли 32 мкг/мл, 128 мкг/мл, 320 мкг/мл.

Каждая комбинация исследовалась в 6 повторностях. После инкубации в течение 8 часов при температуре 37°C, суспензии тщательно перемешивали и осуществляли последовательные разведения с высевом на соответствующие плотные питательные диагностические среды с последующим культивированием в течение 72 часов. После чего осуществляли подсчет колоний и оценку выживаемости бактерий. Результаты эксперимента представлены в Таблице 3.

Таблица 3.

Влияние энтеросорбента на антибактериальные свойства кишечного антисептика в отношении тестового штамма *Campylobacter jejuni* NCTC 11168

Наименование группы	N	Параметры наблюдаемые, оцененные для исследуемых групп:		
		Концентрация бактерий в lgКОЕ/мл (M±SM)	Дельта с ПКО, в lg	P-value
<i>S.jejuni</i> , 0 ч (КЖ)	9	6,08±0,08	0,65	<0,01
<i>S.jejuni</i> , 6 ч (ПКО)	9	8,72±0,15	н.о.	н.о.
<i>S.jejuni</i> , 6 ч НФ 32 мкг/мл	9	6,57±0,05	2,15	<0,01
<i>S.jejuni</i> , 6 ч НИФ 32 мкг/мл	9	6,73±0,13	2,15	<0,01
<i>S.jejuni</i> , 6 ч РИФ 32 мкг/мл	9	7,08±0,08	2,15	<0,01
<i>S.jejuni</i> , 6 ч, НФ 32 мкг/мл + ЛГ 128	9	4,13±0,06	4,59	<0,01

мкг/мл, соотношение 1:4				
<i>S.jejuni</i> , 6 ч, НИФ 32 мкг/мл + ЛГ 128 мкг/мл, соотношение 1:4	9	4,08±0,03	4,64	<0,01
<i>S.jejuni</i> , 6 ч, РИФ 32 мкг/мл + ЛГ 128 мкг/мл, соотношение 1:4	9	4,73±0,16	3,99	<0,01
<i>S.jejuni</i> , 6 ч, НФ 32 мкг/мл + АУ 128 мкг/мл, соотношение 1:4	9	4,56±0,08	4,16	<0,01
<i>S.jejuni</i> , 6 ч, НИФ 32 мкг/мл + АУ 128 мкг/мл, соотношение 1:4	9	4,33±0,13	4,39	<0,01
<i>S.jejuni</i> , 6 ч, РИФ 32 мкг/мл + АУ 128 мкг/мл, соотношение 1:4	9	5,13±0,18	3,59	<0,01
<i>S.jejuni</i> , 6 ч, НФ 32 мкг/мл + ДК (диоксид кремния) 128 мкг/мл, соотношение 1:4	9	5,36±0,24	3,36	<0,01
<i>S.jejuni</i> , 6 ч, НИФ 32 мкг/мл + ДК 128 мкг/мл, соотношение 1:4	9	5,03±0,03	3,69	<0,01
<i>S.jejuni</i> , 6 ч, РИФ 32 мкг/мл + ДК 128 мкг/мл, соотношение 1:4	9	5,82±0,15	2,90	<0,01
<i>S.jejuni</i> , 6 ч, НФ 32 мкг/мл + дисмектит 128 мкг/мл, соотношение 1:4	9	5,03±0,06	3,69	<0,01
<i>S.jejuni</i> , 6 ч, НИФ 32 мкг/мл +дисмектит 128 мкг/мл, соотношение 1:4	9	4,93±0,18	3,79	<0,01
<i>S.jejuni</i> , 6 ч, РИФ 32 мкг/мл + дисмектит 128 мкг/мл, соотношение 1:4	9	5,63±0,08	3,09	<0,01
<i>S.jejuni</i> , 6 ч ЛГ 320 мкг/мл	9	8,64±0,03	0,08	0,15
ЛГ 320 мкг/мл (МБЧ)	9	к.о.	н.о.	н.о.
Примечание: КЖ – контроль жизнеспособности <i>S.jejuni</i> , высев через 0 часов; ПКО – положительный контроль роста культуры <i>S.jejuni</i> в течение 6 часов; МБЧ – контроль микробиологической стерильности в отношении <i>S.jejuni</i> ; НФ – нифуроксазид; НИФ –				

нифуротел; РИФ – рифаксимин; ДК – диоксид кремния; ЛГ – лигнин гидролизный; АУ – активированный уголь; КОЕ – колониеобразующие единицы; lg – логарифм числа по основанию 10; М – среднее арифметическое значение; SM – стандартное отклонение среднего значения; к.о. – колоний не обнаружено; н.о. – значение не определяли; P-value – уровень значимости различий между средними значениями группы и ПКО, определяли по двустороннему t-критерию Стьюдента для одинаковых дисперсий и выборок при множественном сравнении с поправкой Шоффе; N – количество повторов измерений концентрации бактерий.

По результатам исследований, проведенных со штаммом *Campylobacter jejuni*, установлено, что комбинация антисептика и энтеросорбента в соотношении 1:4 не снижала антибактериальной эффективности антисептика. Было отмечено зависимое от дозы достоверное ($p < 0,05$) повышение антибактериальной активности комбинации антисептика и энтеросорбента, начиная с дозы энтеросорбента 32 мкг при множественном сравнении с группами ПКО.

Пример 4.

Результаты клинического исследования применения заявляемой комбинации кишечного антисептика и энтеросорбента на примере комбинации нифуроксазида и лигнина гидролизного для терапии диарей бактериального и вирусно бактериального (неидефицированные/неуточненные кишечные инфекции) генеза

Было проведено рандомизированное открытое исследование эффективности и безопасности комбинаций нифуроксазида и лигнина в сравнениях в сравнении с монотерапией нифуроксазидом у пациентов с острыми диареями бактериального и смешанного генеза.

В клиническом исследовании приняли участие 79 пациентов мужского и женского пола в возрасте от 22 до 59 лет (медиана 41 год) с установленным диагнозом острой кишечной инфекции (ОКИ) легкой и средней степени тяжести (код по МКБ-10: A02-A04, A08).

Симптомы острой диареи на момент включения пациентов в исследование наблюдались не более 72 часов.

Все пациенты была рандомизированы в 2 группы: 1) экспериментальная группа - пациенты получали комбинацию нифуроксазида и лигнина гидролизного и 2) контрольная группа - пациенты получали монотерапию нифуроксазидом.

Результаты исследования

При анализе эффективности комбинации нифуроксазида и лигнина гидролизного в сравнении с монотерапией нифуроксазидом у пациентов с острыми бактериальными и смешанными кишечными инфекциями установлено, что скорость (количество часов) наступления клинической ремиссии (частота стула не более 3-х раз в сутки, характер стула - оформленный) статистически значимо различалась в двух группах с уровнем вероятности ошибки менее 5 % ($p = 0,041$). Выздоровление в группе, получавшей терапию заявляемой комбинацией, наступило в среднем через 78,7 часов, стандартное отклонение составило 17,1 часов. Нормализация стула в группе сравнения, получавшей монотерапию нифуроксазидом, в среднем зафиксирована через 91,0 час, стандартное отклонение – 28,6 часов.

Сравнительный анализ между группами проведен при помощи t-критерий Стьюдента (данные в группах соответствуют Гауссовскому распределению), наглядное представление данных на Фиг. 1. Таким образом, разница наступления клинической ремиссии в группе 1 и группе 2 составляла 12,3 часов, что является клинически существенным результатом.

Краткое описание чертежей:

На Фиг. 1 представлено время наступления клинической ремиссии у пациентов двух групп: группа 1 - экспериментальная группа - терапия комбинацией нифуроксазида и лигнина гидролизного, группа 2 - контрольная группа - монотерапия нифуроксазидом

На Фиг.2 представлена кумулятивная доля пациентов с наступлением клинической ремиссии при лечении острых кишечных инфекций. Для получения этого графика была проведена оценка первичного параметра эффективности с применением анализа выживаемости и метода Каплана-Мейера. Для подтверждения статистической значимости результатов проводили сравнение двух групп с использованием критерия Кокса-Ментела, в результате чего показали, что различия между группами статистически значимые ($p=0,042$).

Обозначения на Фиг.2 представляют собой кривые дожития по показателю «время наступления клинической ремиссии» двух групп: группа 1 - экспериментальная

группа - комбинация нифуроксазида и лигнина гидролизного, группа 2 - контрольная группа - монотерапия нифуроксазидом.

По вторичному параметру эффективности «Динамика изменения консистенции стула у пациентов на фоне проводимой терапии» доказано превосходство применения комбинации нифуроксазида и лигнина гидролизного, в сравнении с монотерапией нифуроксазидом. На пятый день лечения у 22 (64,7 %) пациентов экспериментальной группы стул приобрел нормальную консистенцию, против 11 (30,6 %) человек контрольной группы ($p = 0,009$).

Пример 5.

Результаты купирования диареи при использовании комбинации кишечного антисептика и энтеросорбента в модели синдрома раздраженного кишечника диарейного типа.

Одной из причин развития синдрома раздраженного кишечника диарейного типа является нарушения баланса микрофлоры кишечника, вызванные разными причинами, в том числе, как следствие действия различных лекарственных препаратов, включая в первую очередь системные антибиотики. Была разработана модель синдрома раздраженного кишечника диарейного типа у золотистых сирийских хомяков в возрасте 6-8 недель и массой тела 60 - 80 г, которым в течение 10 суток перорально вводили раствор амоксициллина с клавулановой кислотой в дозе (5,33 + 0,76 мг/кг/сут). Такая доза антибиотика вызывает у животных через 5-10 суток ежедневного введения у 80-100 % животных изменение характеристик стула и диарею.

В ходе проведения исследований животным экспериментальных и контрольной групп ($n=10$) вводили в течение 10 суток раствор амоксициллина с клавулановой кислотой (АК) в дозе (5,33+0,76 мг/кг/сут), при этом экспериментальные группы животных получали через 5 суток после начала введения АК и в течение 14 дней терапию различными комбинациями антисептика и энтеросорбента. Учет частоты диареи после применения комбинированного препарата проводили сразу после окончания терапии. Данные исследований приведены в таблице 4.

Таблица 4.

Эффективность комбинации антисептика и энтеросорбента в купировании диареи у золотистых хомяков вызванной 10 дневным пероральным применением амоксициллина с клавулановой кислотой

Группа	Наименование препарата (антисептик и энтеросорбент)	Соотношение антисептик: энтеросорбент	Частота диареи, животные с диарей / животных в группе (%)	Уровень значимости отличий от контроля, p-Value*
Контроль СРК-Д	Вода	н.о.	9/10 (90)	н.о.
НФ+ЛГ	Нифуроксазид +лигнин гидролизный	1:10	0/10 (0)	<0,05
		1:4	0/10 (0)	<0,05
		10:1	1/10 (10)	<0,05
		1:1	0/10 (0)	<0,05
НФ+АУ	Нифуроксазид +активированный уголь	1:10	0/10 (0)	<0,05
		1:4	0/10 (0)	<0,05
		10:1	1/10 (10)	<0,05
		1:1	0/10 (0)	<0,05
НФ+ДК	Нифуроксазид +диоксид кремния	1:10	0/10 (0)	<0,05
		1:4	1/10 (10)	<0,05
		10:1	1/10 (10)	<0,05
		1:1	1/10 (10)	<0,05
НФ+ДС	Нифуроксазид +дисмектит	1:10	0/10 (0)	<0,05
		1:4	1/10 (10)	<0,05
		10:1	2/10 (20)	<0,05
		1:1	2/10 (20)	<0,05
НИФ+ЛГ	Нифурател +лигнин гидролизный	1:10	0/10 (0)	<0,05
		1:4	0/10 (0)	<0,05
		10:1	2/10 (20)	<0,05
		1:1	1/10 (10)	<0,05
НИФ+АУ	Нифурател	1:10	0/10 (0)	<0,05

	+активированный уголь	1:4	0/10 (0)	<0,05
		10:1	1/10 (10)	<0,05
		1:1	1/10 (10)	<0,05
НИФ+ДК	Нифурател +диоксид кремния	1:10	1/10 (10)	<0,05
		1:4	1/10 (10)	<0,05
		10:1	2/10 (20)	<0,05
		1:1	1/10 (10)	<0,05
НИФ+ДС	Нифурател +дисмектит	1:10	1/10 (10)	<0,05
		1:4	2/10 (20)	<0,05
		10:1	2/10 (20)	<0,05
		1:1	2/10 (20)	<0,05
РИФ+ЛГ	Рифаксимин +лигнин гидролизный	1:10	0/10 (0)	<0,05
		1:4	1/10 (10)	<0,05
		10:1	3/10 (30)	<0,05
		1:1	2/10 (20)	<0,05
РИФ+АУ	Рифаксимин +активированный уголь	1:10	0/10 (0)	<0,05
		1:4	1/10 (10)	<0,05
		10:1	3/10 (30)	<0,05
		1:1	1/10 (10)	<0,05
РИФ+ДК	Рифаксимин +диоксид кремния	1:10	3/10 (30)	<0,05
		1:4	3/10 (30)	<0,05
		10:1	4/10 (40)	0,06
		1:1	3/10 (30)	<0,05
РИФ+ДС	Рифаксимин + дисмектит	1:10	2/10 (20)	<0,05
		1:4	3/10 (30)	<0,05
		10:1	4/10 (40)	0,06
		1:1	3/10 (30)	<0,05

Примечание: НФ – нифуроксазид; НИФ – нифуротел; РИФ – рифаксимин; ДК – диоксид кремния; ЛГ – лигнин гидролизный; АУ– активированный уголь. Нифуроксазид, нифурател и рифаксимин использовали в дозе 16 мг/кг/сутки; энтеросорбенты использовали в дозах 160; 64; 1,6 мг/кг/сутки. Животным вводили препараты в объеме 0,2 мл два раза в сутки; * - сравнение частоты диареи в экспериментальных группах проводили с помощью парного двустороннего точного теста Фишера; н.о.- не

определяли.

В результате установили, что все испытываемые комбинации энтеросорбента и антисептика обладали выраженной достоверной способностью купирования индуцированной системным антибиотиком диареи у хомяков, моделирующей синдром раздраженного кишечника. Однако, комбинации рифаксимины с дисмектитом и диоксидом кремния в соотношении 10:1 показали достоверное различие в частоте диарей через 14 дней терапии комбинированными препаратами только при использовании парного одностороннего точного теста Фишера ($p=0,03$).

Пример 6.

Результаты клинического исследования применения комбинации кишечного антисептика на примере нифуроксазида и лигнина гидролизного для купирования диареи при синдроме раздраженного кишечника диарейного типа

Было проведено рандомизированное открытое исследование эффективности и безопасности комбинации нифуроксазида и лигнина гидролизного в сравнении с монотерапией нифуроксазидом у пациентов при дисбактериозе кишечника у взрослых пациентов с синдромом раздраженного кишечника, с преобладанием диареи в стадии обострения.

В клиническом исследовании приняли участие 90 (64 женщины и 26 мужчин) возрасте от 21 до 55 лет (средний возраст 38,5 лет, медиана возраста 39,4 лет). Согласно протоколу в испытание были включены пациенты с установленным диагнозом синдром раздраженного кишечника, с диареей (код по МКБ-10: K58,0).

У всех субъектов отмечались один или несколько клинических симптомов дисбиоза, таких как: боль в животе, вздутие, тошнота, метеоризм, увеличение частоты стула, изменение консистенции стула.

Все пациенты была рандомизированы в 3 группы:

1 группа (30 пациентов), получали комбинацию нифуроксазида, 800 мг и лигнина гидролизного, 3200 мг в суточной дозировке. Продолжительность приема комбинации составила 7 дней.

2 группа (30 пациентов) получала монотерапию лигнина гидролизного в суточной дозе 3200 мг. Продолжительность приема препарата у пациентов 2-й группы 7 дней.

3 группа (30 пациентов) получала монотерапию нифуроксазида в суточной дозе 800 мг. Продолжительность приема препарата у пациентов 3-й группы 7 дней. Результаты приведены в Таблице 5.

Таблица 5.

Сравнительный анализ показателя «консистенции кала» в течение 7-ми дней терапии комбинацией и монопрепаратами лигнина гидролизного и нифуроксазида

День терапии	Средний бал консистенции стула, оцененный для трех групп, M±SD (n=30)			Уровень значимости для рангового ДА Краскела-Уоллиса для трех групп
	Группа 1	Группа 2	Группа 3	
1 день	0,60±0,77	0,53±0,68	0,50±0,57	p = 0,968
2 день	0,70±0,99	0,70±0,84	0,57±0,73	p = 0,854
3 день	0,83±0,87	0,70±0,79	0,93±0,74	p = 0,417
4 день	1,20±0,89	1,03±0,89	1,11±0,77	p = 0,627
5 день	1,53±0,82	1,07±0,87*	1,13±0,85*	p = 0,046
6 день	1,60±0,60	1,10±0,80*	1,18±0,94*	p = 0,042
7 день	1,77±0,86	0,97±0,81*	1,49±0,85#	p < 0,022

Примечание: группа 1 – пациенты получали комбинацию нифуроксазида и лигнина гидролизного 800/3200 мг соответственно; группа 2 – пациенты получали лигнин гидролизный 3200 мг; группа 3 – пациенты получали нифуроксазид 800 мг; * - достоверное отличие в сравнении с группой 1, критерий Манна Уитни при p<0,05; # - достоверное отличие в сравнении с группой 2, критерий Манна Уитни при p<0,05; M – среднее арифметическое консистенции стула; SD – стандартное отклонение для консистенции кала в группах.

Сравнительный анализ вышеописанного показателя показал, что, начиная с пятого дня, имеются статистически значимые различия между группами 1 и 2, а также 1 и 3, т.е. стул восстанавливался эффективнее у пациентов, получающих комбинацию нифуроксазида и лигнина гидролизного при сравнении с монотерапией лигнином гидролизным или монотерапией нифуроксазидом. При этом через 7 дней терапии различий между группами с заявляемой комбинацией и группой монотерапии

нифуроксазидом не наблюдали, тем не менее, группа терапии лигнином имела достоверно менее эффективное восстановление консистенции стула.

Таким образом, заявляемая комбинация обладает преимуществом по сравнению с монотерапией лигнином гидролизным, заключающееся в более эффективном восстановлении консистенции кала, а также при сравнении с монотерапией нифуроксазидом, достоверно более быстром восстановлении консистенции кала.

Пример 7.

Получение композиции, содержащей кишечный антисептик и энтеросорбент

Для получения композиции кишечного антисептика и энтеросорбента осуществляли следующие процедуры:

- 1) измельчение энтеросорбентов - проводили с использованием мельницы с размером ячеек сетки 0,4 мм.
- 2) просеивание субстанций - для удаления посторонних включений и комков осуществляли просеивание субстанций с использованием вибросита с величиной ячейки 0,32 мм. Каждый компонент просеивали отдельно. Просеянное сырье повторно взвешивали. Количество отсева не должно превышать 6 % масс.
- 3) получение композиций - проводили расчет количества активных ингредиентов, позволяющем обеспечить суточную дозировку кишечного антисептика: суточная доза нифуроксазида составляет от 100 мг до 800 мг в сутки; суточная доза нифуратела составляет от 100 мг до 1200 мг в сутки; суточная доза рифаксимины составляет от 100 мг до 1100 мг в сутки. Суточная доза энтеросорбента от 1000 до 5000 мг. Осуществляли взвешивание сырья. Сырье порционно загружали в смеситель, полученную массу перемешивали в течение 20 минут при скорости вращения смесителя 15-20 оборотов в минуту до равномерного распределения компонентов. Полученную композицию фасовали в герметичную тару из непрозрачного стекла или пластика, наносили маркировку с указанием соотношения активных компонентов, даты выработки и условий хранения.

Пример 8.

Состав композиции, содержащей кишечный антисептик и энтеросорбент

Одним вариантом выполнения изобретения на основе раскрываемых композиций антисептика и энтеросорбента, является комбинированный лекарственный препарат в виде таблеток, для создания которых использовали вспомогательные вещества из ряда:

стабилизаторы, наполнители, антислеживающие и связывающие агенты: гемицеллюлоза, гуаровая камедь, камедь акации, гуммиарабик, камедь рожкового дерева, крахмалы, в том числе эфиры крахмалов и крахмалы модифицированные, декстрины, пектины, лецитины, полидекстрозы, целлюлоза, в том числе целлюлозы модифицированные, поливинилпирролидон, диоксид кремния, силикаты магния, алюмосиликаты магния, карбонат кальция, лактозы моногидрат;

разрыхлители: повидон и его модификации, крахмалы, в том числе модифицированные, целлюлоза, в том числе модифицированная, кроскармелоза;

скользящие вещества: тальк, кремния диоксид, макрогол, стеариновая кислота и ее соли;

красители: куркумин, диоксид титана, азорубин, соли железа и др.;

корригенты вкуса: аспартам, ацесульфам калия, полиолы, сукралоза;

антиоксиданты: аскорбиновая кислота и ее соли, лимонная кислота и ее соли, токоферолы, винная кислота и ее соли;

пленочные оболочки и вспомогательные вещества для пленочных оболочек: адгезивы, (сахарный сироп, поливинилпирролидон, целлюлоза, в том числе целлюлозы модифицированные, полиэтиленгликоль и др.); наполнители (сахар, магния оксид, кальция оксид, тальк, магния карбонат и др.);

пластификаторы (растительные масла, целлюлоза, в том числе целлюлозы модифицированные, твины и др.); пленкообразователи для формирования влагозащитных покрытий (шеллак, полиакриловые смолы, зеин); красители (тропеолин 00, тартразин, кислотный красный 2С, индигокармин и др.); корригенты вкуса (сахар, лимонная кислота, какао, ванилин и др.).

Выбранные вспомогательные вещества использовали в количествах, обеспечивающих их технологические свойства и характеристики, необходимые для готовой формы.

Еще одним вариантом изобретения на основе раскрываемых композиций антисептиков и энтеросорбентов являются комбинированные лекарственные препараты в виде порошка, для создания которых использовали следующие вспомогательные вещества:

стабилизаторы, наполнители, антислеживающие агенты: гемицеллюлоза, крахмалы, в том числе, эфиры крахмалов и крахмалы модифицированные, декстрины, пектины, лецитины, полидекстрозы, целлюлоза, в том числе целлюлозы модифицированные, поливинилпирролидон, диоксид кремния, силикаты магния, карбонат кальция, лактозы моногидрат;

регуляторы кислотности: уксусная кислота и ее соли, аскорбиновая кислота и ее соли, лимонная кислота и ее соли, молочная кислота и ее соли, яблочная кислота и ее соли, винная кислота и ее соли, соляная кислота, перекись водорода;

красители: куркумин, антоцианы, кармин, бетанин, танины, капсорубин, диоксид титана, азорубин, соли железа и др.;

корригенты вкуса: аспартам, ацесульфам калия, полиолы, сахар, сахароза, сукралоза;

скользящие вещества: тальк, кремния диоксид, макрогол, стеариновая кислота и ее соли;

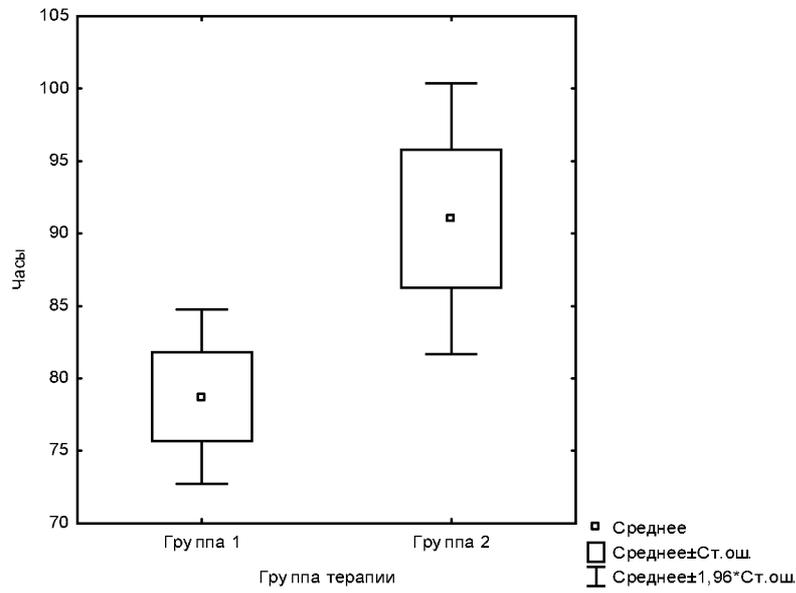
антиоксиданты: аскорбиновая кислота и ее соли, лимонная кислота и ее соли, токоферолы, винная кислота и ее соли;

консерванты: сорбиновая кислота и ее соли, бензойная кислота и ее соли, уксусная кислота и ее соли, пропионовая кислота и ее соли; коммерчески доступные ароматизаторы.

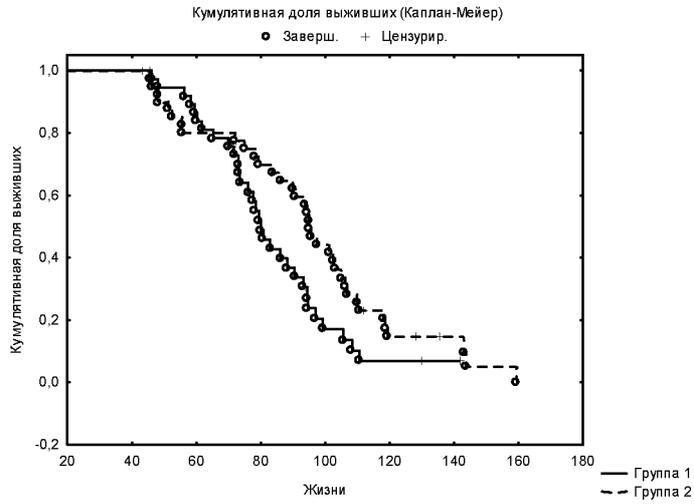
Выбранные вспомогательные вещества использовали в количествах, обеспечивающих их технологические свойства и характеристики, необходимые для готовых форм.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Композиция для купирования диареи бактериального, вирусно бактериального и функционального генеза, содержащая кишечный антисептик и энтеросорбент в соотношениях соответственно от 1:1 до 1:10.
2. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что в качестве кишечного антисептика выбран нифуроксазид, нифурател, рифаксимин.
3. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что в качестве энтеросорбента выбран лигнин гидролизный, активированный уголь, диоксид кремния, дисмектит.
4. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что содержит нифуроксазид и лигнин гидролизный в соотношениях 1:4 в одной суточной дозе.
5. Композиция по любому из п.1-4, отличающаяся тем, что представляет собой перорально дозируемую форму, выполненную в виде порошка, таблетки, капсулы, гранулы, микропеллет.
6. Композиция по любому из п.п.1-5, отличающаяся тем, что дополнительно содержит фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества.
7. Применение композиции по любому из п.п.1-6 для купирования диареи бактериального, вирусно бактериального, а также функционального при синдроме раздраженного кишечника диарейного типа, включая синдром избыточного бактериального роста.
8. Способ купирования диареи бактериального, вирусно бактериального генеза отличающийся тем, что прием композиции по одному из п.п.1-6 в одной суточной дозе осуществляют в течение 3-7 дней.
9. Способ купирования диареи функционального генеза при синдроме раздраженного кишечника диарейного типа, включая синдром избыточного бактериального роста, отличающийся тем, что прием композиции по одному из п.п.1-6 в одной суточной дозе осуществляют в течение 7-14 дней.



Фиг.1



Фиг.2

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ
(статья 15(3) ЕАПК и правило 42 Патентной инструкции к ЕАПК)

Номер евразийской заявки:

202292530

А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:

A61K 31/422 (2006.01) **A61K 36/00 (2006.01)**
A61K 31/345 (2006.01) **A61K 35/02 (2015.01)**
A61K 31/437 (2006.01) **A61P 1/12 (2006.01)**
A61K 33/44 (2006.01) **A61P 31/04 (2006.01)**

Согласно Международной патентной классификации (МПК)

Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:

Просмотренная документация (система классификации и индексы МПК)

A61K31/00, A61K31/422, A61K31/00, A61K31/345, A61K31/00, A61K31/437, A61K33/00, A61K33/44, A61K 35/00, A61K35/02, A61P1/00, A61P1/12, A61P31/00, A61P 31/04

Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, используемые поисковые термины)
 EAPATIS, Espacenet, Embase, elibrary.ru, Google

В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
X	CN102657680 A (KUICHANG ZHANG) 2012-09-12 реферат, автоматический перевод на английский язык	1-2, 5-7
X	RU 2003336 C1 (НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ЭПИДЕМИОЛОГИИ И МИКРОБИОЛОГИИ ИМ.Н.Ф.ГАМАЛЕИ и др.) 1993-11-30 реферат, формула изобретения, столбец 3 строки 54-56, Примеры	1, 3, 6-8
Y	RU 2325166 C1 (ДИКОВСКИЙ АЛЕКСАНДР ВЛАДИМИРОВИЧ) 2008-05-27 стр.6 строки 2-10, Пример 4, Пример 6, п.1, п.5-6 формулы изобретения, реферат	1-9
Y	RU 2591791 C2 (ДИКОВСКИЙ АЛЕКСАНДР ВЛАДИМИРОВИЧ) 2016-07-20 п.1, п.2 формулы изобретения, реферат	1-9
Y	RU 2427389 C2 (ДИКОВСКИЙ АЛЕКСАНДР ВЛАДИМИРОВИЧ) 2011-08-27 реферат	1-9
Y	EA 025645 B1 (ПОЛИХЕМ СА) 2017-01-30 реферат, п.1, п.13 формулы изобретения	1-9
A	ПОСОХОВА А. В. «Экспериментальное медико-биологическое обоснование пищевого использования гумата натрия» Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, Владивосток 2004, [онлайн] [найдено 2023-02-03] Найдено в < https://www.dissercat.com/content/eksperimentalnoe-mediko-biologicheskoe-obosnovanie-pishevogo-ispolzovaniya-gumata-natriya >; стр.4	1-9
A	МАШКОВСКИЙ М.Д. Лекарственные средства, 14-е издание, том 1. Москва, 2002 стр.11	1-9

последующие документы указаны в продолжении

* Особые категории ссылочных документов:
 «А» - документ, определяющий общий уровень техники
 «D» - документ, приведенный в евразийской заявке
 «E» - более ранний документ, но опубликованный на дату подачи евразийской заявки или после нее
 «O» - документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д.
 "P" - документ, опубликованный до даты подачи евразийской заявки, но после даты испрашиваемого приоритета"

«Т» - более поздний документ, опубликованный после даты приоритета и приведенный для понимания изобретения
 «X» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну или изобретательский уровень, взятый в отдельности
 «Y» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий изобретательский уровень в сочетании с другими документами той же категории
 «&» - документ, являющийся патентом-аналогом
 «L» - документ, приведенный в других целях

Дата проведения патентного поиска: **03/02/2023**

Уполномоченное лицо:
 Заместитель начальника Управления экспертизы
 Начальник отдела химии и медицины


 А.В. Чебан