

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSL OVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **16.10.2012**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **23.11.2011**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **201113802**
(33) Země priority: **UA**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **05.06.2013**
(Věstník č. 23/2013)

(21) Číslo dokumentu:

2012-706

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/80 (2006.01)
A61K 33/00 (2006.01)
A61K 31/716 (2006.01)
A61K 31/722 (2006.01)
A61K 31/715 (2006.01)

(71) Přihlašovatel:

Kozlovskij Vadim, Kiev, 03148, UA
Tolčejev Jurij, Harcizsk, Zugres, Doněck region, UA

(72) Původce:

Kozlovskij Vadim, Kiev, 03148, UA
Tolčejev Jurij, Harcizsk, Zugres, Doněck region, UA

(74) Zástupce:

Rott, Růžička & Guttman Patentové, známkové a
advokátní kanceláře, JUDr. Vladimír Rott, Vinohradská
37, Praha 2, 12000

(54) Název přihlášky vynálezu:

Kompozitní enterosorbent

(57) Anotace:

Kompozitní enterosorbent obsahující substrát ve formě sorbentu na bázi hydrogelu nebo xero gelu polymethylsiloxanu, který za účelem komplexní normalizace střevní mikroflóry dále zahrnuje polysacharid vybraný ze skupiny zahrnující laktulózu, inulin, fruktooligosacharidy, kyselinu alginovou ve formě jejích farmaceuticky přijatelných solí, arabskou gumu, pektin, chitosan, lignin.

Kompozitní enterosorbent

Oblast techniky

Předložený vynález se týká kompozic přípravků na bázi derivátů kyseliny methyلكřemičité a polysacharidů. Tyto přípravky jsou určeny pro použití při léčbě onemocnění souvisejících s intoxikačním syndromem, zejména gastrointestinálních onemocnění, a obzvláště těch, které jsou způsobovány patogenními mikroorganismy a/nebo toxiny a doprovázené změnami v gastrointestinální flóře.

Dosavadní stav techniky

Podle současných poznatků se střevní dysbiózou (ID) míní kvantitativní a kvalitativní změny normální flóry tělesného orgánu se zhoršením jeho biologických funkcí a odpovídající bujný růst oportunistické enterobakterie, který je výsledkem řady nepříznivých faktorů.

V publikacích v anglickém jazyce se odvolává na výraz "bacterial overgrowth syndrome (syndrom bujného bakteriálního růstu)", zatímco v německé literatuře se používá výraz "bakterielle fehlbesiedlung (vadné bakteriologické osídlení)", čímž se míní vadná, netypická kolonizace bakterií. Samozřejmě, v tomto případě se jedná o specifickou konotaci, při které se volí spíše okolnosti než výraz jako takový. Míní se tím, tudíž, změny ve flóře buněčné dutiny tenkého střeva způsobené netypickou kolonizací bakterií, a to jak v důsledku drastického poklesu množství normální mikroflóry rodu *Bifidobacterium*, *Escherichia Coli*, tak současně zvýšení obsahu *Escherichia*

coli (Bacillus coli) s oslabenými enzymatickými vlastnostmi, laktózu neobsahujících enterobakterií, plísni rodu Candida, atd., v tlustém střevě.

V normální mikroflóře trvale sídlí obligatorní bakterie (bifidobakterie, střevní bacily), které jsou zodpovědné za metabolické procesy a ochranu hostitele vůči infekčním faktorům. Tyto bakterie tvoří přibližně 95 až 97 % střevní mikroflóry. Náhodné mikroorganismy (laktobakterie, Escherichia coli (Bacillus coli), enterokoky) se specifickou hmotností 4 až 5 % představují oportunistické mikroorganismy, které se často vyskytují u zdravých lidí. Nicméně, v případě nízké imunity, se u těchto mikroorganismů vyvíjejí agresivní vlastnosti a tyto vyvolávají určité choroby. Zbývající aerobní saprofytická oportunistická flóra (Klebsiella, Proteus, kvasinky, Clostridia, stafylokoky, atd.) představuje méně než 1% z celkového množství mikroorganismů.

Za tohoto stavu je převážná většina mikroorganismů v tlustém střevě přichycená ke stěnám střeva, kde tyto vytváří mikrokolonie chráněné před vlivem biofilmu sestávajícího z exopolysacharidů mikrobiálního původu a slizu, kterým je sekret pohárkových buněk (matrice exopolysacharid-sliz, která slouží jako specifická placenta pro mikrobiální vazby). Počet bakterií v buněčné dutině tlustého střeva (ve stavu "volného pohybu") je mnohem menší než počet mikroorganismů lokalizovaných přichycením ke stěnám střeva.

Výskyt ID na Ukrajině se pohybuje v průměru 20 až 40 % na počet obyvatel, přičemž u dětí dosahuje dokonce až k 50 %.

Z velkého množství příčin majících za následek vyvolání ID u dětí a mladistvých, ty, jejichž výsledkem je tento stav, zahrnují, ve 100 % případů, infekce gastrointestinálního traktu, především sekreční a invazivní (zánětlivé), řídké průjmy, a stejně tak i neinfekční choroby trávicí soustavy (chronická gastroduodenitida, patologie hepatobiliárního systému, apod.). Jak bylo obrazně řečeno profesorem S.A. Kramarevem, «"... každé dítě, které trpí akutní střevní infekcí, se z toho dostane "ve stavu střevní dysbiózy"».

ID související s akutními a chronickými střevními infekcemi je založená na řadě patogenních mechanismů, z nichž nejdůležitější zahrnuje poškození integrity sliznice, změny ve vyprazdňování střev, a vyvolání malabsorpčního syndromu, a to poškození nutriční absorpce. Tento syndrom je do značné míry, vzhledem k tomu, že normální střevní flóra je přímo angažovaná v tzv. parietálním trávení, způsobený nerovnováhou normální střevní flóry. Tento proces je založený na tom, že povrch klků sliznice tenkého střeva vykazuje velké množství mikrokloků, na kterých jsou adsorbované enzymy a pro člověka specifické mikroorganismy, které podporují trávení. Současně bylo prokázáno, že parietální trávení zabere přibližně 80 % doby nezbytné pro účinný trávicí proces. Z uvedeného je zřejmé, že každé narušení stavu normální mikroflóry může mít za následek poruchy trávení se všemi možnými důsledky, například takovými jako

příznaky chronické intoxikace částečně oxidovanými metabolity, anémie, hypovitaminózy, dehydratace, kachexie, atd.

Narušení přirozeného prostředí mikroorganismů ve střevě může mít za následek eubiotickou nerovnováhu, která podporuje kolonizaci střeva exogenními (tělu nepřátelskými/cizími) mikroorganismy. Výsledkem toho je, že se v oportunistické mikroflóře vyvíjí agresivní vlastnosti. Za těchto nových a neobvyklých okolností dochází k hromadné úmrtnosti mikroorganismů, která je doprovázená uvolňováním endotoxinů, které, při vstřebání do krve, mohou mít za následek onemocnění toxikózou, nebo, v obzvláště bolestivých případech, šok.

Uvedené změny deformují metabolismus v buňkách sliznice tenkého střeva, a zvyšují aktivitu peroxidace lipidů, která destabilizuje strukturu buněk. Aktivace enzymatické proteolýzy ničivě postihuje buňky střevní sliznice. Sliznice se bez ochranného působení mikroklků s brázděnými okraji stává náchylnější k mikrobiální invazi, naproti tomu co pokles parietálního trávení zvyšuje dysfunkci sekreční a resorbční působení tenkého střeva. Výsledkem toho je, že se ve střevní dutině akumuluje velké množství kapalin a plynů, což zase, v důsledku nadměrného rozšíření střevní dutiny, blokuje normální proudění krve v krevním oběhu, a tím podněcuje vznik hypoxie, a je doprovázené dysfunkcí jak střev (s vyvoláváním specifických symptomů), tak těla jako celku. Léčba takových stavů je, tudíž, v medicíně velmi důležitým úkolem.

Separátním faktorem, který hraje důležitou roli ve vyvolání střevní dysbiózy a toxikózy, je aplikace antibiotik. Ze statistik vyplývá, že v rozvinutých zemích má zkušenosti s antibiotiky 100 % lidí. Nicméně, opakování vývinu střevní dysbiózy následně po léčbě antibiotiky nebylo potvrzeno. Má se za to, že tato skutečnost dosahuje podílu 80 %. Podle profesora S. A. Kramareva se u dětí, na základě jejich léčby antibiotiky, projevuje řada vedlejších účinků na část gastrointestinálního traktu; konkrétně jedna třetina pacientů, kterým byla podávána antibiotika po delší dobu trvání, došlo k vyvolání průjemového syndromu v jedné formě nebo některé další formě: u 66 % bolesti břicha, u 27 % nadýmání, a u 16 % zvracení.

V podmínkách pooperačních jednotek pro hospitalizaci pacientů nebo v dalších případech, ve kterých se při léčbě používají širokospektrální antibiotika, se u pacientů projeví tzv. léčbu antibiotiky doprovázející průjem (AAD) nebo léčbu antibiotiky doprovázející kolitida (zánět tlustého střeva) způsobená bakterií *Clostridium difficile*. Četnost výskytu AAD je závislá na typu podávaného antibiotika a, podle různých odhadů, se pohybuje v rozmezí od 2 % do 30 %. Vezmeme-li v úvahu počet pacientů, kteří se léčí užíváním antibiotik, je to, očividně, skutečný vědecký problém.

Bylo prokázáno, že téměř každé antibiotikum může způsobovat průjem. Ať tak nebo onak, spočívá v nich nejvíce "zlých" příčinných faktorů, jejichž následkem je uvedený syndrom. Z lékařské literatury je známo, že průjem

ve většině případů způsobuje podávání klindamicinu a kombinace amoxicillinu s kyselinou klavulanovou.

V souvislosti s uvedeným je třeba mít na mysli, že při léčbě antibiotiky jsou nejvíce patrné dysbiotické změny, a že k zotavení stavu eubiózy ve střevech dojde až po delší době trvání.

Je tudíž, vzhledem k uvedenému, zřejmé, že korekce stavu ve střevech je nutná především v případech různých infekčních onemocnění, která jsou doprovázená intoxikací, a, na druhém místě, po léčbě antibiotiky, což jsou zejména případy spojené s dětskými a zdravotně subtilními pacienty dospělého věku.

Hlavní cíle korekce ID, včetně ID následující po akutní střevní infekci, zahrnují rychlou eliminaci toxinů a zotavení populační úrovně hlavních představitelů normální anaerobní mikroflóry střeva a jeho vyprazdňování, stejně tak jako imunobiologické odolnosti těla. S ohledem na uvedené skutečnosti se předpokládá, že korekce dysbiotických poruch ve střevě bude mít za následek nejen eubiózu, ale že bude současně odstraňovat i doprovodné příznaky sekundárního selhání imunity.

Tradičně se pro tento účel používají virulentní kmeny mikroorganismů, které tvoří bázi normální střevní flóry, například příslušné kmeny laktobakterií nebo bifidobakterií, nebo jejich kombinace, *Escherichia coli* (*Bacillus coli*) a určité kvasinky.

Tak, například, v euroasijském patentu EAP č. 002614 ze dne 27.06.2002 se uvádí ve známost údaje o společenství antagonistických kmenů bifidobakterií a nového kmenu *B.bifidum* № 791/BAG, které je méně citlivé na antibiotika, ale současně také účinně zotavuje původní stav střevní mikroflóry. V patentu UA č. 24987 A (zveřejněném 25.12.1998 ve Věstníku č. 6) se uvádí ve známost příprava potravinového doplňku, který zotavuje střevní mikroflóru inkubací lakto- a bifidobakterií v kombinaci s polysacharidovými přísadami. Podobný postup získávání kultur účinných ohledně zotavování normální mikroflóry se uvádí ve známost v patentu RU č. 2048123 (zveřejněném 20.11.95).

Nicméně, ani lakto-, a ani bifidobakterie nejsou, jako takové, způsobilé zajistit úplné zotavení stavu eubiózy ve střevě, a kromě toho vykazují antagonistický účinek na jiné patogenní mikroorganismy, např. *S. aureus*. Z tohoto hlediska doplňující dieta nebo průběh léčby nebo prevence vůči vyvolání střevní dysbiózy za použití přípravků na bázi buď jediné kultury nebo dokonce i společenství několika kultur, jako například, přípravek prodáváný na trhu na Ukrajině pod obchodním označením "BIFI-form", omezuje antimikrobiální účinek, protože tyto kultury nejsou způsobilé ani eliminovat všechny patogenní nebo oportunistické mikroorganismy, a ani úplně zotavit mikroflóru v lidském těle.

Nelze přehlédnout skutečnost, že účinnost řady biofarmak, které se používají pro korekci dysbiózy (probiotika), na bázi kultur reprezentujících normální střevní mikroflóru je v důsledku řady objektivních

okolností výrazně snižena. Zejména bakterie oslabené jako výsledek sušení jsou citlivé na aktivní vliv pH média v žaludeční kyselině a jejích trávicích enzymech, což vyžaduje tyto přípravky tak, aby se docílilo úplého zotavení jejich biologické aktivity, aplikovat po delší časový interval.

Také další kmeny mikroorganismů, které se obvykle používají k léčbě dysbiotických poruch, vykazují podobné účinky.

Například, kvasinky *Saccharomyces boulardii* jsou způsobilé potlačovat růst patogenních a oportunistických mikroorganismů a plísní, které poškozují střevní biocenózu, například takové jako: *Clostridium difficile*, *Clostridium pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida krusei*, *Candida pseudotropicalis*, *Candida albicans*, *Salmonella typhi*, *Salmonella enteritidis*, *Escherichia coli*, *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Vibrio cholerae*, a stejně tak i *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, *Enterovirus*, *Rotavirus*, atd.

V patentu UA č. 54103 A (zveřejněném 17.02.2003 ve Věstníku č. 2/2003) se uvádí ve známost způsob zotavování normální mikroflóry za použití přípravků zahrnujících *Saccharomyces boulardii* u pacientů trpících onemocněními slinivky břišní, zatímco v patentu UA č. 62152 A (zveřejněném 15.12.2003 ve Věstníku č. 12/2003) se uvádí ve známost způsob zotavování mikroflóry u pacientů v pooperační péči.

Saccharomyces boulardii vykazuje lakto- a bifidobakteriím řadu podstatných výhod. Geneticky determinovaná odolnost *Saccharomyces boulardii* vůči působení antibiotik vysvětluje možnost jejich současného použití s antibiotiky za účelem ochrany normální mikrobiocenózy zažívacího traktu při léčbě antibiotiky. Kromě toho jsou způsobilé rozkládat určité toxické substance, které se mohou akumulovat ve střevě s poškozenou normální mikroflórou.

Nicméně, použití kvasinek *Saccharomyces boulardii* samotných ve formě prášku umístěného v kapsli nebo tabletě není způsobilé úplně vyřešit problém střevní dysbiózy, který vzniká v důsledku střevních infekcí, operace střeva, sepse, různých onemocnění doprovázených intoxikačním syndromem, například zánětem slinivky břišní (pancreatitis), syndromu podráždění střev, nestandardní ulcerózní kolitidy, Crohnovy choroby, jako následku radioterapie a chemoterapeutických přípravků užívaných k léčbě rakoviny, stavů selhání imunity, např. syndrom získaného selhání imunity (AIDS), atd. Uvedené se vysvětluje tím, že terapeutické vlastnosti *Saccharomyces boulardii* se také, jako takové, v důsledku agresivních faktorů, například takových jako například žaludeční kyselina obsahující kyselinu chlorovodíkovou, a žlučové kyseliny, které mohou poškozovat membrány *Saccharomyces boulardii*, zhoršují.

Proto byly prováděny pokusy spočívající v použití kombinace probiotik. Známý přípravek "Linex" obsahuje bifidobakterie, laktobacily a enterokoky, a také laktózu. To usnadňuje normalizaci mikroflóry, protože, podle

odborných informací, zotavení biofilmu na sliznici do původního stavu vyžaduje ne méně než alespoň 100,000 prospěšných bakterií na jeden centimetr čtverečný sliznice v gastrointestinálním traktu. Uvedený biofilm, vytvořený ovrstvením sliznice, poskytuje trvalou ochranu před různými infekcemi a viry. Tento biofilm může být dokonce nazývaný báze pro imunitní, homogenní, vitaminy vytvářející, trávení podporující, enzymatické a hormonální funkce gastrointestinálního traktu.

Nicméně, ani samostatné použití eubiotik, a ani jejich použití v kombinaci nezajistí požadovaný výsledek, protože jejich použití v suchém stavu, ve formě tablet nebo kapslí, má, jak známo, za následek kolonizaci pouhých 100 bakteriálních jednotek na centimetr čtvereční sliznice v gastrointestinálním traktu, což je mnohem méně, než je potřebné viz: Livzan M.A.: Probiotika v praxi praktických lékařů / Livzan M.A., Kostenko M.B.: Gastroenterologie (příloha Consilium Medicum). 2008. Vydání č. 1. str. 50 až 52). Kromě toho, užívání probiotik neřeší problém rychlé detoxikace, což je v případě dysbiózy zásadní.

Poslední studie prokázaly, že pro účely normalizace mikroflóry mohou být stejně užitečné nejen mikroorganismy (probiotika), ale také substance, které podporují bujení v existující normální mikroflóře, zejména substance sloužící jako substráty pro normální mikroorganismy v těle. Takové substance se nazývají prebiotika. Prebiotika jsou definovaná jako nestravitelné substance, které příznivě působí na lidské zdraví v důsledku libovolné stimulace bujení a/nebo metabolické aktivity jedné nebo několika skupin bakterií přítomných v tlustém střevě, což

má za následek normalizaci jejich procentuálního poměru (viz: M.D. Ardatskaja: Klinické použití potravní vlákniny. Moskva, 2010, 48 stran).

Tato prebiotika zahrnují substance polysacharidové povahy, například takové jako laktulóza, inulin, algináty, fruktooligosacharidy, chitin, pektiny, arabská guma, lignin.

Bylo skutečně prokázáno, že použití prebiotik na bázi polysacharidu významně podporuje zotavení po střevních infekcích doprovázených dysbiózou. Některá prebiotika, například lignin nebo chitosan, jsou kromě toho způsobila sorpce toxických substancí, které vznikají jako následkem neadekvátního trávení, a tato prebiotika jsou tudíž prospěšnější při léčbě střevní dysbakteriázy.

Kromě toho prebiotika vykonávají další velmi důležitou funkci, a to normalizování výměny tuku a lipidů. Konkrétně bylo zjištěno, že se prebiotikum na bázi guarové gumy, na Ukrajině známé pod obchodním označením "Guarem", používá ke korekci stavu u pacientů s diabetem, metabolickým syndromem a kardiovaskulárními onemocněními doprovázenými hyperlipidémií.

Přesto jsou některá prebiotika, například laktulóza, schopná snižovat toxické účinky v případě onemocnění jater vytvářeného nadbytku amoniaku, a vykazují neurotoxické účinky. (viz: Bengmark S.: Výživa tlustého střeva: pre- a probiotika. Am J Gastroenterol, 2000, 95 (1), Příloha: str. 5 až 7).

Nicméně, prebiotika nejsou schopná problém týkající se narušení normální mikroflóry a intoxikačního syndromu, které, buď jeden nebo druhý, nebo oba, tyto stavy často doprovázejí, úplně vyřešit.

Byly proto prováděny vytrvalé pokusy, jejichž cílem je zahrnout další mechanismy ovlivňující normalizaci střevní mikroflóry a detoxikaci. Je především známo, že používání určitých substancí na bázi křemíku může zlepšit stav mikroflóry u pacientů s dysbiózou (viz: I.A. Zupanec, N.V. Bezdětko, E.F. Grincov, N.P. Bezuglaja: Farmaceutická péče: Symptomatická léčba gastrointestinálních funkčních poruch. Meteorismus. Dysbakteriíza, Provisor, 2002, vydání № 16, str. 32; Charčenko N.V., Černěnkova V.V.: Moderní pojetí korekce střevní dysbiózy (příručka pro praktické lékaře). Kyjev 2000, 28 stran). K tomuto účelu se využívají polymethylsiloxany, jako Simetikon a Dimetikon, zejména v případech, kdy je dysbióza doprovázena symptomy nepříznivě ovlivňujícími kvalitu života, například takovými jako koliky, meteorismus, potíže s vyprazdňováním střev, atd. Toxiny vázané sorbentem obvykle ztrácejí svou aktivitu a dochází k jejich přirozenému odstraňování společně se sorbentem. V důsledku toho dojde k přemožení intoxikačního syndromu, a docílí se snížení zatížení antigenu na imunokompetentní buňky, což přispívá ke kompenzaci selhání imunity (sekundární) vyvolávaného patologickým procesem. Ve skutečnosti, k normalizačnímu vlivu hydrogelu kyseliny methyلكřemičité na mikroflóru v řadě klinických situací (viz: A.M. Boyarskaja, O.I. Osadčaja, A.A. Žernov, O.N. Kovalenko: "Použití enterosorbentu Enterosgel při komplexní léčbě střevní dysbiózy u dětí trpících pálením žáhy", Medicína akutní



léčby; 2006, č. 1(2), str. 50 až 53) dochází zejména v důsledku potlačení aktivity patogenních mikroorganismů, které takto, obrazně řečeno, poskytuje šanci na rychlejší bujení prospěšných bakterií.

Jejich účinnost je však, jak bylo prokázáno výzkumy, zanedbatelná (viz: Metcalf T.J., Irons T.G., Sher L.D., Young P.C.: Simetikon v léčbě dětské koliky: Náhodný, placebem řízený průzkum, prováděný na několika klinických pracovištích; *Pediatric*, 1994; 94:29-34). Ze stavu techniky v oboru je známo, že schopnost zlepšit stav mikroflóry i celkový stav pacienta s dysbakteriózou mají i další silikonové deriváty. Jako příklad může posloužit použití enterosorbentu, známého pod obchodním názvem "Enterogel", na bázi hydrogelu kyseliny methyلكřemičité (hydrogel polymethylsiloxanu) (viz: Černobrovij V.N., Palij I.G.: Použití přípravku Enterogel k léčbě střevní dysbakteriózy; Lékařské a biologické aspekty použití enterosorbentu Enterogel pro léčbu různých onemocnění. Kyjev, 2007, str. 76 až 79). Avšak ani tyto přípravky nejsou způsobilé řešit problém spojený s léčbou takových pacientů.

Dále je známo, že mikroorganismy je způsobilý vázat také hydrogel kyseliny methyلكřemičité. Vzhledem k uvedenému vyvstává otázka týkající se toho, zda by prospěšná probiotika neměla být také vázaná na povrch sorbentu, který zůstává otevřený, a proto je jeho použití v kombinaci s eubiotiky ve formě hydrogelu sotva možné na rozdíl od xerogelu, a to, zejména, dehydratovaného polymeru kyseliny methyلكřemičité. Nicméně, dosud neexistuje žádná informace o sorpčních vlastnostech

xerogelu při podávání probiotik, přičemž současně jsou si odborníci v oboru velmi dobře vědomi skutečnosti, že přidávání aditiv do kompozic různých jednotlivých enterosorbentů bude mít za následek nové vlastnosti konečných produktů. Nicméně, takové přidávání aditiv může být spojené se značnými nevýhodami, například takovými jako výrazné zhoršení sorpční aktivity v sorbentech, což, ve svém důsledku, podstatně omezuje oblast jejich použití.

Způsoby kombinovaného použití pre- a probiotik, a stejně tak i použití prebiotik s dalšími přípravky je z dosavadního stavu techniky známé.

Konkrétně, v patentu UA č. 82774 (zveřejněném 12.05.2008 ve Věstníku č. 9) se uvádí ve známost způsob přípravy a používání eubiotik (probiotika) s enterosorbentem na bázi hydrogelu kyseliny methyلكřemičité (tj. hydrát polymethylsiloxanu). Zároveň však v tomto patentu UA č. 82774 zcela chybí údaje o tom, jak tento sorbent vzájemně reaguje s eubiotiky, kterými jsou mikroorganismy. Takové řešení není z technického hlediska zřejmé, a to zejména proto, že hydrogel kyseliny methyلكřemičité zahrnuje molekuly vody, v přítomnosti kterých dochází k aktivaci probiotik a zahájení jejich množení, což zcela určitě vyvolává technologické potíže při výrobě, standardizaci na bázi mikrobiálního čísla, skladování a používání produktu. Je tudíž důležité, aby přípravky pro normalizování střevní mikroflóry byly způsobilé řešit dva klíčové úkoly:

- normalizování obsahu a charakteristických vlastností střevní mikroflóry, a
- potlačování projevů intoxikace, které jsou



výsledkem řady faktorů.

Podstata vynálezu

Problémem, který řeší předložený vynález, je vytvořit kompozitní enterosorbent, který by byl, měněním jeho obsahu, způsobilý usnadnit komplexní řešení problémů souvisejících s poškozeným obsahem a rovnováhou střevní mikroflóry v důsledku různých faktorů, a snížit projevy intoxikačního syndromu.

Uvedený problém řeší kompozitní enterosorbent podle předloženého vynálezu, který je na bázi silikonového polymeru vybraného ze skupiny zahrnující xerogel polymethylsiloxanu nebo hydrogel kyseliny methyلكřemičité (polyhydrát polymethylsiloxanu), přičemž doplňkově zahrnuje alespoň jeden polysacharid, kterým může být polysacharid vybraný ze skupiny zahrnující laktulózu, inulin, lignin, fruktooligosacharidy, kyselinu alginovou a její soli, chitosan, pektin, arabskou gumu, beta glukan.

Čili, kompozice zahrnující alespoň jeden ze zmiňovaných enterosorbentů a polysacharid je způsobilá komplexního působení spočívajícího v zotavení normálního stavu střevní mikroflóry a snížení projevů intoxikačního syndromu.

První rozdíl, co se týče této kompozice, spočívá v tom, že přípravek zahrnuje 0,1 až 10 hmotnostních dílů polysacharidu na 1 hmotnostní díl polymethylsiloxanu přepočteného na xerogel. Tato kompozice je vhodná pro



léčbu těch pacientů s dysbakteriózou, kteří projevují, zejména na pozadí akutních střevních infekcí, zřetelný intoxikační syndrom.

Druhý rozdíl spočívá v tom, že přípravek zahrnuje 10 % až 90 % vody. Tato kompozice je nejvhodnější pro dlouhodobou léčbu pacientů, a to zejména dětí a pacientů pokročilého věku, a stejně tak i pacientů podstupujících léčbu antibiotiky.

Třetí, dodatečný rozdíl spočívá v tom, že přípravek je možné použít ve formě prášku pro přípravu kapslí nebo tablet, nebo ve formě vodného roztoku (suspenze).

Z uvedeného musí být zřejmé, že polymethylsiloxan může být v navrhovaném přípravku obsažený ve formě farmaceuticky přijatelných nosičů, a že rovněž tak i polysacharid může být použitý ve formě alkalických solí a solí kovů alkalických zemin nebo ve vodě rozpustných derivátů, které obvykle zahrnují ethyl-, methyl-, fenyl- nebo acetyl- radikály polysacharidů.

Podrobný popis vynálezu

Předložený vynález je popsán v následujícím popisu způsobů získávání přípravku a, zejména, pokusných dávkovacích forem; popis pokusů prováděných na laboratorních modelech a uvedení dosažených výsledků v porovnání s výsledky získanými při použití standardních přípravků, a, v případě aplikace, návod pro léčbu za použití navrhovaného přípravku.



(1) Způsoby získávání přípravku (zejména dávkovacích forem) .

Ve všech případech byly jako základní materiál použity jak běžně dostupné farmaceutické přípravky, tak i shora zmiňované substance jako chemické reagenty vykazující jakost ne menší než "cp" (= chemicky čistý).

Hydrogel polymethylsiloxanu byl získaný za použití ze stavu techniky běžně známých technologických postupů s následným přidáním vodného roztoku polysacharidu nebo roztoku polysacharidu s příslušnou koncentrací docílenou v roztoku organického média. Po dispergování a následné homogenizaci směsi se (po sušení produktu až do té doby, dokud není docílena stálá směs) získá produkt ve formě pasty nebo prášku.

Odborníkovi v oboru by mělo být zřejmé, že výpočet příslušných koncentrací se provádí na základě známých metod.

Pokusné dávkovací formy ve formě pasty byly připraveny smícháním hydrogelu kyseliny methyلكřemičité s vodným roztokem polysacharidu. Nejúčinnějším poměrem jednotlivých složek pro získání pasty je, v uvedeném pořadí, 70 % a 30 %. Uvedené přípravky ve formě pasty, v množstvích uvedených dále, pak byly podávány zvířatům, u kterých byla vyvolána dysbakteriíza.

Příklad 1. Příprava pastovitého produktu s různým poměrem hydrogelu kyseliny methyلكřemičité a vodného

roztoku polysacharidu. 30 g vodného roztoku laktulózy se přidá k 70 g hydrogelu kyseliny methyلكřemičité.

Příklad 2. Příprava pastovitého produktu s různým poměrem hydrogelu kyseliny methyلكřemičité a vodného roztoku polysacharidu. 30 g vodného roztoku alginátu sodného se přidá k 70 g hydrogelu kyseliny methyلكřemičité.

Příklad 3. Příprava pastovitého produktu s různým poměrem hydrogelu kyseliny methyلكřemičité a vodného roztoku polysacharidu. 30 g 5% vodného roztoku inulinu se přidá k 70 g hydrogelu kyseliny methyلكřemičité.

Odborníkovi v oboru bude zřejmé, že výroba obvyklých pevných dávkovacích forem (tablety, kapsle nebo čípky) se specifickým obsahem terapeutických aditiv, a, jestliže je to nutné, ze stavu techniky známých přísad, se realizuje za použití standardních technologických postupů.

(2) Příklady praktických provedení podle předloženého vynálezu

Účinnost přípravku byla experimentálně zkoumána na základě úředně doporučené metody (viz: Metodické pokyny. Neklinický průzkum enterosorbentů, Kyjev, 2010, 62 stran) na experimentálním průjmovém modelu u krys. Krysám byla nitrožaludečně podávána kultura *Salmonella tiphimurium* v množství 10⁹ buněk/ml v poměru 2 ml na 100 g tělesné hmotnosti zvířete. Kompozitní enterosorbent získaný podle příkladu 1 byl podaný ve 24 hodinách po infekci v dávce 100 g pasty na jedno zvíře. Po 24 hodinách byl společný

test zvířat analyzovaný. Podobným způsobem probíhala řada dalších experimentů. Jejich výsledky jsou zanesené v Tabulce 1 uvedené dále.

Dále byly, podle těchto doporučení, zkoumány adsorpční vlastnosti kompozitního entersorbentu za použití spektrofotometrie určující změny koncentrace adsorbované látky (vysokomolekulární substance) po uložení směsi (adsorpční komplex) až do doby dosažení stavu adsorpční rovnováhy. Získané výsledky jsou zanesené v Tabulce 2.

Získané údaje byly statisticky zpracovány. Označení (*) následující v tabulce po číselných údajích znamená, že statistická odchylka **p** je, ve srovnání se srovnávacím vzorkem (při použití polymethylsiloxanu ve formě pasty), menší než 0,05.

**Komparativní údaje o terapeutické účinnosti přípravku
(Tabulka 1)**

Mikroflóra	Před léčbou	Po léčbě		P 1-2
		Hydrát polymethylsiloxanu (Enterosgel) (1)	70 % hydrátu polymethylsiloxanu / 30 % 1% vodného roztoku laktulózy (2)	
E.coli, celkový počet	10^2-10^6	10^8-10^9	10^9-10^{10}	*
E.coli, hemolyzované	20-60%	0	0	*
Salmonela	$10^{10}-10^{12}$	10^5-10^6	10^3-10^4	*
Laktobakterie	10^5-10^7	10^7-10^8	10^8-10^9	*
Bifidobakterie	10^4-10^5	10^5-10^7	10^7-10^8	

Vyhodnocení údajů uvedených v Tabulce 1 ukazuje, že hydrát polymethylsiloxanu je způsobilý oslabovat projevy dysbiotických změn ve střevě vyvolaných experimentální salmonelózou. Avšak, jeho působení je v kombinaci s prebiotiky vyšší než je úroveň statistické spolehlivosti, o čemž svědčí jak zjevné rozmnožování lakto- a bifidobakteriálních kolonií, tak zmenšení kolonií salmonely.

Nicméně, jeho působení je v kombinaci s prebiotiky znatelně vyšší, o čemž svědčí jak zjevné rozmnožování lakto- a bifidobakteriálních kolonií, tak zmenšení kolonií salmonely.

I přes prebiotický účinek je důležité, aby nedošlo k oslabení adsorpčních vlastností kompozitního enterosorbentu. Provedené průzkumy ukázaly, že se takové vlastnosti nejen snižují, ale i zvyšují v závislosti na poměru jednotlivých složek v kompozici, což kompozitní enterosorbent činí z hlediska klinického použití ještě atraktivnějším.

Adsorpční vlastnosti přípravků (Tabulka 2)

	Sorpční kapacita na bázi kongočerveně mg/g ($\alpha < 0,01$)	Sorpční kapacita na bázi methylované mg/g ($\alpha < 0,01$)
70 % hydrátu polymethylsiloxanu (kyselina methylokřemičitá) / 30 % vody (srovnávací vzorek)	3,2	2,6
70 % hydrátu polymethylsiloxanu		

(kyselina methyلكřemičitá) / 30 % 1% vodného roztoku laktulózy	3,6	3,7
70 % hydrátu polymethylsiloxanu (kyselina methyلكřemičitá) / 30 % 10% vodného roztoku laktulózy	3,2	3,7
70 % hydrátu polymethylsiloxanu (kyselina methyلكřemičitá) / 30 % 1% vodného roztoku inulinu	3,4	3,1
70 % hydrátu polymethylsiloxanu (kyselina methyلكřemičitá) / 30 % 10% vodného roztoku inulinu	3,0	3,6
70 % hydrátu polymethylsiloxanu (kyselina methyلكřemičitá) / 30 % 1% vodného roztoku alginátu sodného	3,6	4,6
70 % hydrátu polymethylsiloxanu (kyselina methyلكřemičitá) / 30 % 10% vodného roztoku alginátu sodného	3,8	4,8
70 % hydrátu polymethylsiloxanu (kyselina methyلكřemičitá) / 30 % 1% vodného roztoku chitosanu	3,8	4,4
70 % hydrátu polymethylsiloxanu (kyselina methyلكřemičitá) / 30 % 10% vodného roztoku chitosanu	4,8	4,4
70 % hydrátu polymethylsiloxanu (kyselina methyلكřemičitá) / 30 % 1% vodného roztoku arabské gumy	3,5	3,2

70 % hydrátu polymethylsiloxanu (kyselina methylokřemičitá) / 30 % 10% vodného roztoku arabské gumy	4,0	3,4
70 % hydrátu polymethylsiloxanu (kyselina methylokřemičitá) / 30 % 0,9% vodného roztoku laktulózy	3,2	2,6
70 % hydrátu polymethylsiloxanu (kyselina methylokřemičitá) / 30 % 10,1% vodného roztoku laktulózy	3,0	2,4
70 % hydrátu polymethylsiloxanu (kyselina methylokřemičitá) / 30 % 0,9% vodného roztoku inulinu	3,2	2,4
70 % hydrátu polymethylsiloxanu (kyselina methylokřemičitá) / 30 % 10,1% vodného roztoku inulinu	3,2	2,6
70 % hydrátu polymethylsiloxanu (kyselina methylokřemičitá) / 30 % 0,9% vodného roztoku alginátu sodného	3,2	2,7
70 % hydrátu polymethylsiloxanu (kyselina methylokřemičitá) / 30 % 10,1% vodného roztoku alginátu sodného	3,2	2,6
70 % hydrátu polymethylsiloxanu (kyselina methylokřemičitá) / 30 % 0,9% vodného roztoku chitosanu	3,2	2,5
70 % hydrátu polymethylsiloxanu (kyselina methylokřemičitá) /	3,2	2,6

30 % 10,1% vodného roztoku chitosanu		
70 % hydrátu polymethylsiloxanu (kyselina methylokřemičitá) / 30 % 0,9% vodného roztoku arabské gumy	3,2	2,6
70 % hydrátu polymethylsiloxanu (kyselina methylokřemičitá) / 30 % 10,1% vodného roztoku arabské gumy	3,2	2,6

Vyhodnocení údajů uvedených v Tabulce 2 ukazuje, že kompozitní enterosorbent vykazuje synergický účinek tehdy, kdy je poměr složek 1 hmotnostní díl hydrogelu polydimethylsiloxanu na 0,1 až 10 hmotnostních dílů polysacharidu.

Stejné výsledky byly zjištěny při aplikaci xerogelu polydimethylsiloxanu namísto hydrogelu polydimethylsiloxanu.

Doporučení pro použití navrhovaného přípravku vycházejí z experimentálně zjištěných eubiotických vlastností. Proto by měl být použitý k zabránění vzniku a vyvíjení dysbakteriózy a pro léčbu různých komplikací, a to zejména těch, které se týkají geneze intoxikace.

Je zjevné, že terapeuti mohou indikovat navrhovaný přípravek v kombinaci s určitými dalšími shora uvedenými aditivy pro léčbu gastrointestinálního traktu, například inhibitory protonové pumpy, H₂-histaminové blokátory, střevní baktericidní aditiva, a další sorbenty, například sorbenty na bázi aktivního uhlí.

Průmyslová využitelnost

Jednotlivé složky enterosorbentu jsou komerčně dostupné na farmaceutickém trhu a byly jim uděleny příslušné autorizované registrace. Vzhledem k tomu je, na základě úředních testů, možné tento přípravek použít k léčbě pacientů s gastrointestinálními onemocněními, zahrnující choroby infekčního a neinfekčního původu, v jakékoli dávkovací formě, tj.

- ve formě tablet nebo kapslí - pro podání ústy,
- ve formě čípků - pro rektální podání,
- ve formě gelu, pasty nebo suspenzí - pro podání ústy.

Patentové nároky

1. Kompozitní enterosorbent na bázi silikonového polymeru vybraného ze skupiny zahrnující xerogel kyseliny methyلكřemičité nebo hydrogel kyseliny methyلكřemičité, **vyznačující se tím**, že zahrnuje alespoň jeden polysacharid vybraný ze skupiny zahrnující laktulózu, inulin, lignin, fruktooligosacharidy, kyselinu alginovou ve formě jejích farmaceuticky přijatelných solí, chitosan, pektin, arabskou gumu, beta glukan.

2. Kompozitní enterosorbent podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že zahrnuje 0,1 až 10 hmotnostních dílů polysacharidů na 1 hmotnostní díl hydrogelu nebo xerogelu kyseliny methyلكřemičité.

3. Kompozitní enterosorbent podle nároku 2, **vyznačující se tím**, že zahrnuje 10 % až 90 % vody.

4. Kompozitní enterosorbent podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že se používá ve formě prášku pro přípravu kapslí nebo tablet, pasty, nebo ve formě vodného roztoku.