

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2015140610, 14.03.2014

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

14.03.2013 US 61/781,810;

30.10.2013 US 61/897,378

(43) Дата публикации заявки: 17.04.2017 Бюл. № 11

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 14.10.2015

(86) Заявка РСТ:

US 2014/027228 (14.03.2014)

(87) Публикация заявки РСТ:

WO 2014/152338 (25.09.2014)

Адрес для переписки:

191036, Санкт-Петербург, а/я 24, "НЕВИНПАТ"

(71) Заявитель(и):

ТЕРАБАЙОМ, ЭлЭлСи (US)

(72) Автор(ы):

КАБАДИ Мохан (US),**ШЕНТАГ Джером Дж. (US)**(54) **НАПРАВЛЕННАЯ ДОСТАВКА В ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЙ ТРАКТ ПРОБИОТИЧЕСКИХ
МИКРООРГАНИЗМОВ И/ИЛИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ**

(57) Формула изобретения

1. Система пероральной доставки для направленной доставки пробиотической композиции в подвздошную кишку и проксимальную ободочную кишку субъекта, содержащая:

ядро, содержащее пробиотическую композицию, где пробиотическая композиция заключена в биоразлагаемую первую капсулу, покрытую первым энтеросолюбильным покрытием, инкапсулирующим первую капсулу, содержащую пробиотическую композицию, и где энтеросолюбильное покрытие солюбилизируется при pH от приблизительно 6,2 до приблизительно 6,5; и

вторую капсулу такого размера, чтобы заключать в себе первую капсулу с покрытием, где вторая капсула изготовлена из биоразлагаемого материала, и где вторая капсула покрыта вторым энтеросолюбильным покрытием, которое солюбилизируется при pH от приблизительно 7 до 8, где вторая капсула высвобождает первую капсулу в подвздошной кишке, и после высвобождения первая капсула солюбилизируется в проксимальной ободочной кишке при pH от приблизительно 6,2 до приблизительно 6,5 с высвобождением содержащейся в ней пробиотической композиции.

2. Система пероральной доставки по п. 1, где второе энтеросолюбильное покрытие является по существу нерастворимым при pH меньше, чем в диапазоне от приблизительно 7,0 до приблизительно 8,0, и растворимым в диапазоне pH от приблизительно 7,0 до приблизительно 8,0, и где второе энтеросолюбильное покрытие

состоит из одной или более композиций, выбранных из группы, состоящей из сополимеров метакриловой кислоты и этилакрилата и сополимеров метакриловой кислоты, метилакрилата и метилметакрилата.

3. Система пероральной доставки по п. 1, где вторая капсула высвобождает первую капсулу в подвздошной кишке, и после высвобождения первая капсула солюбилизируется в проксимальной ободочной кишке при pH от приблизительно 6,2 до приблизительно 6,5 с высвобождением пробиотической композиции.

4. Система пероральной доставки по п. 1, где пробиотическая композиция содержит от по меньшей мере одного до приблизительно 30 видов или различных штаммов бактерий, которые в норме присутствуют в predetermined местоположении в желудочно-кишечном тракте субъекта.

5. Система пероральной доставки по п. 4, где predetermined местоположением является подвздошная кишка или ободочная кишка.

6. Система пероральной доставки по п. 1, где пробиотическая композиция содержит смесь родов бактерий, отражающую смесь штаммов, выделяемых из подвздошной кишки нормального человека, и количество указанных высвобождаемых микроорганизмов составляет более 10^5 и менее 10^{12} .

7. Система пероральной доставки по п. 1, где высвобождение пробиотической композиции происходит по меньшей мере в двух участках дистального конца желудочно-кишечного тракта, включая подвздошную кишку и ободочную кишку субъекта, и за счет этого уменьшается дисбаланс *Clostridium difficile* у субъекта, страдающего таким дисбалансом.

8. Система пероральной доставки по п. 1, где пробиотическая композиция содержит суспензию живых бактерий, выбранных из рода *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*.

9. Система пероральной доставки по п. 8, где пробиотическая композиция дополнительно содержит микроорганизм *Faecalibacterium prausnitzii* и/или *Bacteroides thetaiotaomicron*.

10. Система пероральной доставки по любому из пп. 1-9, где пробиотическая композиция может быть объединена с лекарственными средствами, ацетаминофеном, пищевыми продуктами, питательными веществами, витаминами, полезными веществами, пребиотиками, pH инкапсулированной глюкозой, липидами или белками, которые высвобождаются совместно с пробиотиками или при pH от приблизительно 1 до 6 и до высвобождения пробиотиков.

11. Система пероральной доставки по любому из пп. 1-9, где пробиотическая композиция может быть совместно введена с антибиотиком, выбранным из группы, состоящей из ванкомицина, метронидазола, гентамицина, колистина, фидаксомицина, телаванцина, оритаванцина, далбаванцина и даптомицина.

12. Система пероральной доставки по любому из пп. 1-9, где пробиотическую композицию используют для модифицирования течения заболеваний, ассоциированных с метаболическим синдромом, выбранных из группы, состоящей из ожирения и диабета типа 2, или для устранения заболеваний, ассоциированных с дисбиозом кишечника, выбранных из группы, состоящей из диареи, ассоциированной с приемом антибиотиков (AAD), диареи, ассоциированной с *Clostridium difficile* (CDAD), и метаболического синдрома.

13. Система пероральной доставки по любому из пп. 1-9, где пробиотическая композиция объединена с веществом, высвобождающим гормон подвздошного тормоза, активным при подвздошном тормозе, для стимуляции высвобождения L-клеточных гормонов и изменения передачи сигнала гормонов.

14. Система пероральной доставки по любому из пп. 1-9, где первая и вторая биоразлагаемая капсула изготовлена из гидроксипропилцеллюлозы.

15. Система пероральной доставки по любому из пп. 1-9, где пробиотическая композиция объединена с аторвастатином в дозе от приблизительно 10 мг до приблизительно 80 мг, где аторвастатин высвобождается из каждой единицы дозирования композиции при значении pH от pH 1,0 до приблизительно pH 6,0.

16. Система пероральной доставки по любому из пп. 1-9, где пробиотическая композиция объединена с антагонистом фактора некроза опухоли (TNF) с высвобождением при pH кишечника от 7,0 до 7,5 в количестве, эффективном для лечения болезни Крона, неспецифического язвенного колита или воспалительного заболевания кишечника.

17. Система пероральной доставки типа капсула-в-капсуле, которая доставляет желательные пробиотики или терапевтические средства в подвздошную кишку и/или проксимальную ободочную кишку, содержащая:

первую капсулу, содержащую желательные пробиотики или терапевтические средства, где первая капсула изготовлена из биоразлагаемого материала, и где первая капсула покрыта первым энтеросолюбильным покрытием, которое солибилизируется при pH от приблизительно 6,2 до приблизительно 6,5; и

вторую капсулу такого размера, что она может заключать в себе в пределах ее размеров первую капсулу с покрытием, где вторая капсула изготовлена из биоразлагаемого материала, и где вторая капсула покрыта вторым энтеросолюбильным покрытием, которое солибилизируется при pH от приблизительно 7 до 8, где вторая капсула высвобождает первую капсулу в подвздошной кишке, и после высвобождения первая капсула солибилизируется в проксимальной ободочной кишке при pH от приблизительно 6,2 до приблизительно 6,5 с высвобождением желательных пробиотиков или терапевтических средств.

18. Система пероральной доставки типа капсула-в-капсуле по п. 17, где вторая капсула дополнительно содержит желательные пробиотики для высвобождения в подвздошной кишке.

19. Система пероральной доставки типа капсула-в-капсуле по п. 17, где желательные пробиотики или терапевтические средства в системе капсул доставляются в подвздошную кишку и/или в проксимальную ободочную кишку без утечки таких пробиотиков или терапевтических средств в проксимальных областях желудочно-кишечного тракта, расположенных до подвздошной кишки и/или проксимальной ободочной кишки.

20. Система пероральной доставки типа капсула-в-капсуле по п. 17, где первое и/или второе энтеросолюбильное покрытие состоит из одной или более композиций, выбранных из группы, состоящей из сополимеров метакриловой кислоты и этилакрилата и сополимеров метакриловой кислоты, метил акрилата и метилметакрилата.

21. Система пероральной доставки типа капсула-в-капсуле по п. 17, где вторая капсула высвобождает первую капсулу в подвздошной кишке, и после высвобождения первая капсула солибилизируется в ободочной кишке при pH от приблизительно 6,2 до приблизительно 6,5 с высвобождением желательных пробиотиков или терапевтических средств.

22. Система пероральной доставки типа капсула-в-капсуле по п. 17, где желательные пробиотики содержат от по меньшей мере одного до приблизительно 30 разных видов или штаммов бактерий, которые в норме присутствуют в predetermined местоположении в желудочно-кишечном тракте субъекта.

23. Система пероральной доставки типа капсула-в-капсуле по п. 22, где predetermined местоположением является подвздошная кишка или ободочная кишка.

24. Система пероральной доставки типа капсула-в-капсуле по п. 17, где желательные пробиотики содержат смесь родов бактерий, отражающую смесь штаммов, выделяемых

из подвздошной кишки нормального человека, и количество указанных высвобождаемых организмов составляет более 10^5 и менее 10^{12} .

25. Система пероральной доставки типа капсула-в-капсуле по п. 17, где высвобождение желательных пробиотиков происходит в дистальных сегментах желудочно-кишечного тракта, включая подвздошную кишку и ободочную кишку субъекта, и уменьшает дисбаланс *Clostridium difficile* у субъекта, страдающего таким дисбалансом.

26. Система пероральной доставки типа капсула-в-капсуле по п. 17, где желательные пробиотики содержат суспензию живых бактерий, выбранных из рода *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*.

27. Система пероральной доставки типа капсула-в-капсуле по любому из пп. 17-26, где желательные пробиотики дополнительно содержат микроорганизм *Faecalibacterium prausnitzii*.

28. Система пероральной доставки типа капсула-в-капсуле по п. 17, где первая капсула покрыта первым энтеросолюбильным покрытием, содержащим приблизительно 10 мг/см^2 Eudragit EPO, а вторая капсула покрыта приблизительно 5 мг/см^2 Eudragit L100/S100, смесь 75/25.

29. Способ лечения начала желудочно-кишечного расстройства, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, фармацевтически эффективного количества пероральной композиции, содержащей:

первую капсулу, содержащую желательные пробиотики, оказывающие полезные воздействия на желудочно-кишечное расстройство, где первая капсула изготовлена из биоразлагаемого материала, и где первая капсула покрыта первым энтеросолюбильным покрытием, которое солибилизируется при pH от приблизительно 6,2 до приблизительно 6,5; и

вторую капсулу такого размера, что она может заключать в себе в пределах ее размеров первую капсулу с покрытием, где вторая капсула изготовлена из биоразлагаемого материала, и где вторая капсула покрыта вторым энтеросолюбильным покрытием, которое солибилизируется при pH от приблизительно 7 до 8, где вторая капсула высвобождает первую капсулу в подвздошной кишке, и после высвобождения первая капсула солибилизируется в проксимальной ободочной кишке при pH от приблизительно 6,2 до приблизительно 6,5 с высвобождением желательных пробиотиков.

30. Способ лечения начала желудочно-кишечного расстройства по п. 29, где желудочно-кишечное расстройство представляет собой расстройство, вызванное *Clostridium difficile*.

31. Способ лечения начала желудочно-кишечного расстройства по п. 29, где пероральную композицию вводят в количестве, достаточном для облегчения желудочно-кишечного расстройства у субъекта.

32. Способ лечения начала желудочно-кишечного расстройства по п. 29, где расстройство, вызванное *Clostridium difficile*, ассоциировано с одной или более инфекций *Clostridium difficile*, дисбалансом *Clostridium difficile* в подвздошной кишке или в ободочной кишке субъекта, диареей, воспалением, колитом, сопровождающимся лихорадкой, или дисбиозом.

33. Способ лечения начала желудочно-кишечного расстройства по п. 29, где указанная пероральная композиция содержит суспензию живых бактерий, выбранных из рода *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*.

34. Способ лечения начала желудочно-кишечного расстройства по п. 29, где желудочно-кишечное расстройство включает синдромы раздраженного кишечника, ассоциированные с дисбиозом, включающий направленное введение пробиотической

композиции в подвздошную кишку и правую ободочную кишку, в количестве, достаточном для облегчения расстройства у субъекта.

35. Способ лечения начала желудочно-кишечного расстройства по п. 34, где пероральную композицию вводят совместно с линаклотидом.

36. Способ лечения начала желудочно-кишечного расстройства по любому из пп. 29-35, где пероральную композицию вводят совместно с статинами, линаклотидом, веществами, высвобождающими гормон подвздошного тормоза, или противовоспалительными средствами.

37. Применение пероральной композиции для получения лекарственного средства для лечения желудочно-кишечного расстройства, где пероральная композиция содержит: первую капсулу, содержащую желательные бактерии, эффективные против желудочно-кишечного расстройства, где первая капсула изготовлена из биоразлагаемого материала, и где первая капсула покрыта энтеросолюбильным покрытием, которое солюбилизируется при pH от приблизительно 6,2 до приблизительно 6,5; и

вторую капсулу такого размера, что она может заключать в себе в пределах ее размеров первую капсулу с покрытием, где вторая капсула изготовлена из биоразлагаемого материала, и где вторая капсула покрыта энтеросолюбильным покрытием, которое солюбилизируется при pH от приблизительно 7 до 8, где вторая капсула высвобождает первую капсулу в подвздошной кишке, и после высвобождения первая капсула солюбилизируется в проксимальной ободочной кишке при pH от приблизительно 6,2 до приблизительно 6,5 с высвобождением желательных бактерий.

38. Система пероральной доставки для направленной доставки пероральной композиции непосредственно в подвздошную кишку и/или ободочную кишку субъекта по существу без потери пероральной композиции до достижения по меньшей мере подвздошной кишки, содержащая:

ядро, содержащее пероральную композицию, где пероральная композиция содержит пробиотики, фекальные бактерии для фекальной трансплантации или терапевтическое средство;

первое энтеросолюбильное покрытие, инкапсулирующее ядро, где первое покрытие растворяется при pH растворения от приблизительно 6,2 до приблизительно 6,5;

второе энтеросолюбильное покрытие, инкапсулирующее первое покрытие, где второе покрытие растворяется при pH растворения от приблизительно 7 до 8.

39. Система пероральной доставки по п. 38, дополнительно содержащая первый слой биоразлагаемой пленки, расположенный между ядром и первым энтеросолюбильным покрытием.

40. Система пероральной доставки по п. 39, дополнительно содержащая второй слой биоразлагаемой пленки, расположенный между первым энтеросолюбильным покрытием и вторым энтеросолюбильным покрытием.

41. Система пероральной доставки по п. 40, где первая и вторая биоразлагаемая пленка представляет собой гидроксипропилметилцеллюлозу.

42. Система пероральной доставки по п. 40, где первая и вторая биоразлагаемая пленка имеет форму таблетки или капсулы.

43. Система пероральной доставки по п. 42, где фекальные бактерии вводят для фекальной трансплантации для лечения расстройства, ассоциированного с *Clostridium difficile*, у субъекта, страдающего таким расстройством.

44. Система пероральной доставки, направленно доставляющая пробиотическую композицию в подвздошную кишку субъекта, содержащая:

ядро, содержащее пробиотическую композицию; и

покрытие, инкапсулирующее пробиотическую композицию, которое является по существу нерастворимым при pH меньше, чем в диапазоне от приблизительно 7,0 до

приблизительно 8,0, и растворимым в диапазоне pH от приблизительно 7,0 до приблизительно 8,0, и где пробиотическая композиция не высвобождается, пока pH не будет равен приблизительно 7, и по существу отсутствует потеря пробиотической композиции при прохождении пищеварительного тракта до поступления систем доставки в подвздошную кишку.

45. Система пероральной доставки по п. 44, где покрытие состоит из одной или более композиций, выбранных из группы, состоящей из поли(dl-лактид-ко-гликолида), хитозана (Chi), стабилизированного PVA (поливиниловым спиртом), липида, альгината, карбоксиметилэтилцеллюлозы (СМЕС), ацетата-тримеллитата целлюлозы (САТ), фталата гидроксипропилметилцеллюлозы (НРМСР), гидроксипропилметилцеллюлозы, этилцеллюлозы, концентрата красителя, пищевой глазури и смесей гидроксипропилметилцеллюлозы и этилцеллюлозы, поливинилацетатфталата (PVAP), ацетата-фталата целлюлозы (САР), шеллака, сополимеров метакриловой кислоты и этилакрилата, сополимеров метакриловой кислоты, метилакрилата и метилметакрилата и сополимеров метакриловой кислоты и этилакрилата, к которым мономер метилакрилата присоединен в процессе полимеризации.