



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **RU** (11) **2 470 652** (13) **C2**

(51) МПК  
*A61K 35/74* (2006.01)  
*A23L 1/30* (2006.01)  
*A61P 31/00* (2006.01)  
*A61P 1/00* (2006.01)  
*A61P 1/14* (2006.01)  
*A61P 1/12* (2006.01)

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2009147036/15, 14.05.2008

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
14.05.2008

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
18.05.2007 EP 07108492.5

(43) Дата публикации заявки: 27.06.2011 Бюл. № 18

(45) Опубликовано: 27.12.2012 Бюл. № 36

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: RU 2293568 C1, 20.01.2007. БОЛЬШАЯ ЭНЦИКЛОПЕДИЯ. - М.: ТЕРРА, 2006, т.21, с.506 - статья «Кишечник», т.33, с.202 - статья «Ободочная кишка». БУРБЕЛЛО А.Т. и др. Современные лекарственные средства. - СПб.: Нева, 2004, с.201-202. ШАНИН В.Ю. Клиническая патофизиология. - СПб.: Специальная литература, 1998, с.412-417. Goossens DA et al. (см. прод.)

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 18.12.2009

(86) Заявка РСТ:  
EP 2008/055898 (14.05.2008)

(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2008/141989 (27.11.2008)

Адрес для переписки:  
103735, Москва, ул.Ильинка, 5/2, ООО  
"Союзпатент", пат.пов. И.В.Павлюченко,  
рег.№ 1179

(72) Автор(ы):

**ШИФФРИН Эдуардо (СН)**

(73) Патентообладатель(и):

**НЕСТЕК С.А. (СН)**

## (54) ПРОБИОТИКИ В ПРЕД- И/ИЛИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЙ ПЕРИОД

(57) Реферат:

Предложено применение штамма *Lactobacillus johnsonii* в производстве пробиотической композиции для профилактики послеоперационных абдоминальных и тазовых инфекций вследствие накопления жидкости в тазовой

области, из-за течи в анастомозе или из-за бактериальной транслокации. Показана колонизация *L.Johnsonii* Lal толстого кишечника больных, подвергнутых колэктомии в связи с колоректальной аденокарциномой. 10 з.п. ф-лы, 1 ил., 1 табл., 2 пр.

(56) (продолжение):

The effect of a probiotic drink with *Lactobacillus plantarum* 299v on the bacterial composition in faeces and mucosal biopsies of rec-tum and ascending colon. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006 Jan 15; 23 (2):255-63. Реферат [он-лайн] [найдено 2011-06-28] Найдено из базы данных PubMed PMID: 16393305. ЕР 0861905 А2, 02.09.1998. ИНСТРУКЦИЯ по применению биологически активной добавки к пище «РЕКИЦЕН-РД». Регистрационное удостоверение МЗ РФ №004508. Р.643. 08.2002. Григорьев А.В. и др. Опыт применения бифидумбактерина-форте в детской хирургической практике. - Новые лекарственные средства. - М., 1996, вып.1 [он-лайн] [найдено 2010-07-02] Найдено из Интернет <http://www.partner.com.ru/arts/art127/144.htm>. Besselink MG et al. Probiotic prophylaxis in patients with predicted severe acute pancreatitis (PROPATRIA): design and rationale of a double-blind, placebo-controlled randomised multicenter trial [ISRCTN38327949]. *BMC Surg.* 2004 Sep 29; 4:12. [он-лайн] [най-дено 2011-01-13] Найдено из базы данных PubMed PMID: 15456517. WO 99/07393 А1, 18.02.1999. WO 2006/046871 А2, 04.05.2006. Chourasia MK et al. Pharmaceutical approaches to colon targeted drug delivery systems. *J Pharm Pharm Sci.* 2003 Jan-Apr; 6 (1):33-66. Реферат [он-лайн] [найдено 2011-06-28] Найдено из базы данных PubMed PMID: 12753729. МИХАЙЛОВ И.Б. Настольная книга врача по клинической фармакологии. - СПб.: Фолиант, 2001, с.258-260.

R U 2 4 7 0 6 5 2 С 2

R U 2 4 7 0 6 5 2 С 2



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.  
*A61K 35/74* (2006.01)  
*A23L 1/30* (2006.01)  
*A61P 31/00* (2006.01)  
*A61P 1/00* (2006.01)  
*A61P 1/14* (2006.01)  
*A61P 1/12* (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: **2009147036/15, 14.05.2008**

(24) Effective date for property rights:  
**14.05.2008**

Priority:

(30) Convention priority:  
**18.05.2007 EP 07108492.5**

(43) Application published: **27.06.2011 Bull. 18**

(45) Date of publication: **27.12.2012 Bull. 36**

(85) Commencement of national phase: **18.12.2009**

(86) PCT application:  
**EP 2008/055898 (14.05.2008)**

(87) PCT publication:  
**WO 2008/141989 (27.11.2008)**

Mail address:

**103735, Moskva, ul. Il'inka, 5/2, OOO  
"Sojuzpatent", pat.pov. I.V.Pavljuchenko,  
reg.№ 1179**

(72) Inventor(s):

**ShIFFRIN Ehduardo (CH)**

(73) Proprietor(s):

**NESTEK S.A. (CH)**

(54) **PROBIOTIC IN PRE- AND/OR POSTOPERATIVE PERIOD**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: what is presented is the use of the strain *Lactobacillus johnsonii* in preparing a probiotic composition for prevention of postoperative abdominal and pelvic infections caused by pelvic

liquid accumulation, anastomosis leakage, or caused by bacterial translocation.

EFFECT: colonic *L. Johnsonii* Lai colonisation in the patients underwent colectomy for colorectal adenocarcinoma.

11 cl, 1 dwg, 1 tbl, 2 ex

RU 2 470 652 C2

RU 2 470 652 C2

Настоящее изобретение, в целом, относится к области питания, более конкретно к применению пробиотиков в питании и, в частности, к применению пробиотиков в предоперационный и послеоперационный период.

5 Еще в 1907 году русский ученый И.Мечников (1845-1919), работая в институте Пастера в Париже, опубликовал работу, демонстрирующую благоприятный эффект молочнокислых бактерий, содержащихся в йогурте. Мечников выдвинул гипотезу о том, что высокая концентрация лактобактерий в кишечной флоре может быть важной для здоровья и продолжительности жизни людей (Metchnikoff EM, et al., The  
10 prolongation of life: optimistic studies. London: Heinemann 1907; 161-183).

С того времени не была предложена ни одна другая группа бактерий, ответственная за столь большое количество различных благоприятных эффектов в той же степени, что и молочнокислые бактерии, главным образом лактобактерии и бифидобактерии. Они обеспечивают: стимуляцию фагоцитоза жизнеспособных  
15 сальмонелл макрофагами (Hatcher G et al., J.Dairy.Sci. 1993; 76: 2485-2492); усиление образования IgA в кишечных секретах (Perdigon G, et al., J.Food.Proct. 1990; 53: 404-410), образование антимикробных субстанций (Shahani KM, et al., Am.J.Clin.Nutr. 1980; 33: 2448-2457; Silvia M, et al., Antimicrob.Agen. Chemother. 1987; 31: 1231-1233); ингибирование адгезии и инвазии энтеровирулентных бактерий (Bemet MF, et al., Gut 1994; 35: 483-489)  
20 и уменьшение кишечной проницаемости для макромолекул при ротавирус-индуцированной диарее (Isolauri E, et al., Pediatr Res 1993; 33: 548-553).

Бактерии *Lactobacillus* также успешно используют при лечении рецидивирующего колита, вызванного *Clostridium difficile* (Gorbach SL, et al., Lancet 1987; 2: 1519).

25 Эти благоприятные свойства не относятся ко всем штаммам *Lactobacillus* и *Bifidobacteria*. Молочнокислые бактерии, демонстрирующие благоприятную биологическую активность, рассматривают как пробиотики. Однако не все пробиотики обладают одним и тем же типом благоприятной биологической активности. Одним из примеров штаммов *Lactobacillus*, принадлежащих к группе пробиотиков, является организм *Lactobacillus johnsonii* (Lal) (Nestle. *Lactobacillus johnsonii* (Lal) Scientific Overview; 1999). Этот штамм был выделен несколько лет назад из кишечной флоры человека в исследовательском центре «Nestle» в Лозанне.

Бактерии Lal могут рассматриваться как пробиотические, потому что штамм:

- 35 - не является патогенным;
- остается жизнеспособным при достижении тонкого кишечника или ободочной кишки;
- показывает хорошую адгезию к мембране слизистой оболочки кишки;
- 40 - является натуральным компонентом кишечной флоры человека.

Кроме того, исследование продемонстрировало, что бактериальный штамм Lal обладает некоторыми другими благоприятными свойствами, а именно:

- ингибирование прикрепления нескольких энтеропатогенных бактерий (*E.Coli* ssp и *Salmonella* spp) к клеткам человеческого кишечника *in vitro*;
- 45 - противодиарейные эффекты и ингибирование инвазивных видов *E.Coli*;
- влияние на профилактику болезней, вызываемых *H. Pylori*;
- стимуляция иммунной защиты;
- стимуляция фагоцитоза;
- 50 - стимуляция образования IgA;
- антагонизм колонизации *Clostridium perfringens*.

Штамм бактерий Lal в настоящее время используют в изделиях из ферментированного молока (ассортимент продукции LC1 «Nestle»), которые широко

предлагают на рынке в Европе, как новую концепцию здорового питания. Никаких побочных эффектов не было документировано при использовании всеми слоями населения, и, таким образом, пробиотический штамм L<sub>al</sub> можно рассматривать как безопасный.

5 Была выдвинута гипотеза о том, что прием пробиотических бактерий в целом влияет на состав кишечной микрофлоры с сокращением количества патогенов в пользу непатогенов. Эти явления могут модулировать иммунные и воспалительные реакции и функцию-кишечника (Llopis, M, et al., Gut 2005 54: 955-959).

10 Экспериментальные данные показали, что модуляция с помощью *Lactobacillus plantarum* функции слизистой и энтеральной микрофлоры уменьшает септическую заболеваемость и смертность среди животных. Было показано, что прием смеси пробиотиков более эффективен, чем антибиотики, для лечения воспаления кармана подвздошной кишки у человека (Gionchetti, Paolo et al., Gastroenterology 2003, 124: 1202-15 9).

Хотя положительные эффекты пробиотиков, как один из аспектов современного питания, сегодня, в нормальных условиях жизни, получили широкое признание, никогда не предлагали использовать пробиотики как часть питания в предклинической и/или послеклинической среде. Одной из причин этого может быть то, что, как всем известно, оперативное вмешательство следует осуществлять в стерильных условиях. Кажется, что использование бактерий при подготовке к оперативному вмешательству и в течение короткого периода после оперативного вмешательства противоречит рекомендованной стерильности.

25 Обычно, и абсолютно противоположно здоровым людям в нормальных условиях жизни, люди в предоперационной и послеклинической среде находятся под значительным стрессом, в условиях тяжелого лечения антибиотиками и могут страдать от ослабления иммунной системы и/или находятся в серьезной опасности колонизации патогенными и устойчивыми к антибиотикам бактериями, которые 30 появляются все чаще и чаще в периодически стерилизуемых помещениях, таких как больницы.

Следовательно, предклинический и/или послеклинический период нельзя сравнивать с нормальными условиями жизни.

35 Поскольку, однако, пациенты, подвергающиеся оперативному вмешательству, имеют высокий риск развития инфекций, например, вследствие интраоперационного загрязнения кишечным содержимым и возникновения бактериальных транслокаций, было бы желательно иметь доступный способ, позволяющий предотвратить и/или 40 ослабить такие осложнения и послеоперационный сепсис.

С учетом существующего уровня техники задачей настоящего изобретения являлось предложение способа подготовки пациента, настолько хорошего, насколько возможно, для специальных условий предоперационного и/или послеоперационного периода.

45 Эта задача решена применением в соответствии с пунктом 1 формулы изобретения.

В частности, настоящие изобретатели неожиданно обнаружили, что пробиотик или смесь пробиотиков могут быть использованы и производстве питательной композиции или лекарственного средства, действующих на ободочную кишку в предоперационный и послеоперационный период.

50 Пробиотик для цели настоящего изобретения является микроорганизмом, мертвым или живым, или частью вышеуказанного, который, будучи введенным в адекватных количествах, приносит пользу здоровью реципиента. Предпочтительно, пробиотики

являются живыми микроорганизмами, которые, будучи введенными в адекватных количествах, приносят пользу здоровью реципиента.

Питательная композиция для цели настоящего изобретения является питательной сбалансированной готовой формой, содержащей адекватные пропорции макро- и микронутриентов. Лица, квалифицированные в данной области, поймут, что композиция питательной сбалансированной готовой формы будет зависеть от множества факторов, таких как возраст, пол и условия, состояние пациента, подлежащего лечению. Однако лица, квалифицированные в данной области, будут способны определить композицию готовой формы должным образом.

В рамках настоящего изобретения способ, которым пробиотики действуют на ободочную кишку, ничем особенным не ограничен. Если используют нежизнеспособные пробиотики, они могут действовать на дистальную тонкую кишку или проксимальную ободочную кишку, например, путем высвобождения значительного количества бактериальных молекулярных паттернов, которые могут стимулировать иммунный ответ и промотировать состояние гомеостатического модулирования слизистой оболочки дистального кишечника. Таким образом, бактериальные продукты или консервативные молекулы будут преимущественно взаимодействовать с клеточными рецепторами реципиента на эпителиальных или дендритных клетках слизистого компартмента (S.Rakoff-Nahoum, et al., Cell. 2004 118: 229-241).

В отличие от этого, живые пробиотики могут действовать на ободочную кишку путем прохождения через нее. Возможные эффекты, производимые жизнеспособными пробиотиками, проходящими через ободочную кишку, могут проявляться вследствие способности пробиотиков расти и, следовательно, конкурировать за доступное жизненное пространство в дистальной кишечной среде и замещать патогенные бактерии; в дополнение или в качестве альтернативы пробиотики (т.к. они остаются метаболически активными) могут предотвращать чрезмерное развитие патогенов благодаря метаболическим продуктам, таким как жирные кислоты с короткой цепью, и высвобождению биоактивных молекул, которые могут иметь бактериостатическую или бактерицидную активность против других бактерий. Более того, живые бактерии и молекулы, высвобождаемые вследствие их метаболической активности или естественной клеточной смерти, обладают способностью взаимодействовать с экспрессируемыми на поверхности слизистой иммунными молекулами реципиента и, таким образом, стимулировать иммунный ответ или индуцировать цитопротекторную реакцию клеток слизистой.

Предпочтительно, однако, пробиотики достигают ободочной кишки живыми и колонизируют ее. Таким образом, они создают постоянное присутствие и могут вызвать гораздо более выраженный эффект. В частности, пробиотики, которые создают локальное присутствие путем колонизации, являются эффективными в изменении экологической ситуации в ободочной кишке с помощью своей метаболической активности.

Таким образом, в одном предпочтительном воплощении настоящего изобретения пробиотики действуют посредством достижения ободочной кишки живыми, в частности путем колонизации ободочной кишки.

Если пробиотики колонизируют ободочную кишку, они предпочтительно колонизируют просвет ободочной кишки и слизистые поверхности. Таким образом, они могут производить более выраженный эффект.

Следствие эффекта пробиотиков на ободочную кишку заключается в том, что

неинфекционную диарею можно предотвратить и/или лечить питательной композицией или лекарственным средством, изготовленными путем применения настоящего изобретения.

5 Еще одно следствие этого эффекта на ободочную кишку заключается в том, что послеоперационные абдоминальные и тазовые инфекции, вызванные накоплением жидкости в тазовой области на фоне течи в анастомозе или из-за бактериальной транслокации, могут быть предотвращены питательной композицией или лекарственным средством, изготовленными путем применения настоящего  
10 изобретения.

Еще одно следствие этого эффекта на ободочную кишку заключается в том, что желудочно-кишечные симптомы, на фоне глобальных изменений в кишечной микробной экологии и метаболической активности микробиоты, предпочтительно, инфекционной или токсикогенной диареи, могут быть предотвращены и/или смягчены  
15 питательной композицией или лекарственным средством, изготовленными путем применения настоящего изобретения. Полагают, что нарушения нормальной флоры желудочно-кишечного тракта, особенно после использования антибиотиков и/или хирургии ободочной кишки, предрасполагает пациентов к колонизации *C.difficile*.  
20 Питательная композиция или лекарственное средство настоящего изобретения, содержащие выбранные пробиотики, способные колонизировать ободочную кишку, в частности просвет ободочной кишки и/или слизистые поверхности, могут восстанавливать равновесие в измененной желудочно-кишечной флоре и таким образом защищать от колонизации или чрезмерного развития потенциально  
25 патогенных бактерий.

Еще одно следствие этого эффекта на ободочную кишку заключается в том, что желудочно-кишечные инфекции, предпочтительно, нозокомиальные желудочно-кишечные инфекции, можно предотвратить или лечить питательной композицией или  
30 лекарственным средством, изготовленными путем применения настоящего изобретения. Такие желудочно-кишечные инфекции зачастую ответственны за появление диареи, которую, следовательно, можно предотвратить и/или лечить в соответствии с данным изобретением.

35 Более того, питательная композиция или лекарственное средство, изготовленные согласно настоящему изобретению, могут преимущественно быть использованы для предотвращения нозокомиальной колонизации метициллин-резистентного *Staphylococcus aureus* и ванкомицин-резистентных энтерококков и других, устойчивых к антибиотикам микроорганизмов в нозокомиальной среде.

40 В частности, по настоящему изобретению, пробиотики могут быть использованы при производстве питательной композиции и/или лекарственного средства для модулирования, в частности усиления, воспалительной реакции, в частности в течение процесса выздоровления. Это действие продуктов, получаемых путем применения данного изобретения, может быть достигнуто, например, стимулированием  
45 образования в слизистой секретируемых антител.

Питательная композиция и/или лекарственное средство, изготовленные согласно настоящему изобретению, могут быть использованы для модулирования иммунной системы и/или для стимулирования образования в слизистой секретируемых антител.

50 Вид пригодных для настоящего изобретения пробиотиков ничем конкретным не ограничен. Применим любой известный пробиотик.

Однако, предпочтительно, чтобы пробиотик был выбран из группы, состоящей из *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Streptococcus* и *Saccharomyces* или их смесей; более

предпочтительным является пробиотик, выбранный из группы, состоящей из *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus johnsonii*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus salivarius*, *Streptococcus faecium*, *Saccharomyces boulardii* и *Lactobacillus reuteri* или их смесей; и, наиболее предпочтительно, выбранный пробиотик выбран из группы, состоящей из *Lactobacillus johnsonii* Lal (CNCM 1-1225), *Bifidobacterium longum* (CNCM 1-2170), *Bifidobacterium lactis* Bb12 (German Culture Collection: DSM20215), (*Lactobacillus paracasei* (CNCM 1-2116, CNCM 1-1292)), *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Streptococcus faecium* SF 68 или их смесей.

В одном воплощении настоящего изобретения питательная композиция и/или лекарственное средство, кроме того, содержат дополнительные нежизнеспособные пробиотические бактерии и/или материал, полученный из пробиотиков. Материал, полученный из пробиотиков, может быть любым материалом, полученным из самих пробиотиков, таким как, например, клеточная фракция или соединение или группа соединений, выделенных из пробиотиков; или может быть материалом, который был произведен с помощью пробиотиков, таким как культуральная среда или часть ее, в которой культивировались пробиотики, или продуктом, который был модифицирован с помощью пробиотиков; или смесью вышеперечисленного.

Предпочтительно, питательная композиция и/или лекарственное средство, изготовленные согласно настоящему изобретению, дополнительно содержат ферментативный субстрат для пробиотиков. Было обнаружено, что это поддерживает жизнеспособность пробиотиков, например, во время хранения.

В одном воплощении настоящего изобретения композиция и/или лекарственное средство, изготовленное согласно настоящему изобретению, дополнительно содержат один или более пребиотик. Для целей настоящего изобретения пребиотики являются неперевариваемыми компонентами пищи, которые благотворно влияют на реципиента селективным стимулированием роста и/или активности одного или более вида бактерий в ободочной кишке.

Пребиотики имеют то преимущество, что они поддерживают рост полезных бактерий в ободочной кишке пациента. Кроме того, они поддерживают жизнеспособность живых пробиотиков, присутствующих в композиции и/или лекарственном средстве, изготовленных согласно настоящему изобретению, как во время хранения, так и после употребления пациентом.

Пациент может быть человеком или животным. Предпочтительными животными являются домашние животные и домашний скот.

В одном воплощении настоящего изобретения питательная композиция и/или лекарственное средство, изготовленные согласно настоящему изобретению, содержат пробиотики в количествах около  $10^5$ - $10^{11}$  КОЕ/мл, предпочтительно около  $10^6$ - $10^9$  КОЕ/мл, наиболее предпочтительно, около  $10^7$ - $10^8$  КОЕ/мл. Понятно, однако, что оптимальное количество пробиотиков определяется медицинским персоналом, т.к. это зависит от множества факторов, таких как, например, род, возраст, пол, состояние, вес тела пациента, так же как и природа продукта. Обычно, лекарственные средства будут содержать более высокие количества пробиотиков, чем питательные композиции. В целом, любое количество пробиотиков будет производить благоприятное действие.

Композиция настоящего изобретения содержит в одном воплощении дополнительные источник углеводов, источник липидов и/или источник белков.

Следует понимать, что композиция настоящего изобретения является питательной композицией и/или лекарственным средством, изготовленным согласно настоящему

изобретению.

Питательная композиция и/или лекарственное средство может включать источник липидов.

5 Предпочтительно, источник липидов обеспечивает от около 18% до около 50% энергии питательной композиции, более предпочтительно от около 25% до около 35% общей энергии питательной композиции, наиболее предпочтительно около 30% общей энергии композиции.

10 Источник липидов может включать среднецепочечные триглицериды (СЦТ), например, до уровня 20% от общих липидов по массе. Такие среднецепочечные триглицериды легко всасываются и метаболизируются тяжелобольным, пациентом с катаболическим нарушением. В предпочтительном воплощении источник среднецепочечных триглицеридов представляет собой фракционированное кокосовое

15 Липидный профиль может также содержать смесь длинноцепочечных триглицеридов. Подходящими источниками длинноцепочечных триглицеридов являются масло канолы, кукурузное масло, соевый лецитин и остаточный молочный жир. Источник липидов может также содержать полиненасыщенные жирные кислоты. 20 Предпочтительно, источник липидов содержит по массе от около 15% до около 30% полиненасыщенных жирных кислот, например около 20% по массе полиненасыщенных жирных кислот.

Липидные профили, содержащие длинноцепочечные триглицериды, рассчитаны так, чтобы иметь полиненасыщенные жирные кислоты омега-6 (n-6) и омега-3 (n-3) в 25 соотношении приблизительно от 1:1 до 10:1. Предпочтительно, соотношение жирных кислот n-6 к n-3 составляет от около 5:1 до около 9:1, например около 7:1. Предложенное соотношение n-6:n-3 рассчитано для уменьшения иммунной супрессии, связанной с высокой концентрацией омега-3 жирной кислоты, и для полноценного 30 предоставления необходимых жирных кислот. В одном воплощении композиция включает соотношение омега-6 к омега-3, равное 7,7:1.

Источник липидов, предпочтительно, имеет высокое содержание мононенасыщенных жирных кислот. В частности, источник липидов содержит, по 35 меньшей мере, около 40% по массе мононенасыщенных жирных кислот. Предпочтительно, источник липидов содержит от около 45% до около 65% по массе мононенасыщенных жирных кислот; например, около 55 массовых %.

40 Источник липидов, предпочтительно, имеет долю насыщенных жирных кислот менее чем около 35% по массе; включая среднецепочечные триглицериды. Более предпочтительно, источник липидов содержит менее чем около 30 массовых % насыщенных жирных кислот.

Подходящие источники липидов включают подсолнечное масло с высоким содержанием олеиновой кислоты, сафлоровое масло с высоким содержанием олеиновой кислоты, подсолнечное масло, сафлоровое масло, рапсовое масло, соевое 45 масло, оливковое масло, масло канолы, кукурузное масло, арахисовое масло, масло из рисовых отрубей, жир сливочного масла, масло лесного ореха и структурированные липиды. Фракционированные кокосовые масла являются подходящим источником среднецепочечных триглицеридов.

50 Источник липидов также может содержать витамин Е, предпочтительно, по меньшей мере, около 30 мг витамина Е на 100 г источника липидов.

Питательная композиция и/или лекарственное средство могут включать источник углеводов.

Источник углеводов, предпочтительно, содержит мальтодекстрин, кукурузный сироп, кукурузный крахмал, модифицированный крахмал, или сахарозу, или фруктозу, или их смеси. Источник углеводов, предпочтительно, обеспечивает, по меньшей мере, около 15%, предпочтительно, около 20%-40% от общего количества калорий композиции, или от около 40% до около 65% энергии питательной композиции; в частности, от около 50% до около 60% энергии питательной композиции. Например, источник углеводов может обеспечивать около 54% энергии композиции.

При необходимости, питательная композиция и/или лекарственное средство могут не содержать лактозу.

Например, чтобы избежать возникновения диареи, композиция может также содержать клетчатку, предпочтительно в количестве, по меньшей мере, 8 г/л, наиболее предпочтительно в количестве, по меньшей мере, 14 г/л.

Следовательно, питательная композиция и/или лекарственное средство, предпочтительно, дополнительно включают источник растворимых пребиотических волокон. Пребиотические волокна являются волокнами, которые благоприятно действуют на реципиента селективным стимулированием в ободочной кишке роста и/или активности бактерий, которые потенциально могут улучшить здоровье реципиента. Подходящие растворимые, пребиотические волокна включают фруктоолигосахариды (ФОС) и инулин. Подходящие экстракты инулина могут быть приобретены у Orafti SA of Tirlemont 3300, Бельгия под торговой маркой "Raftiline". Таким же образом, подходящие фруктоолигосахариды могут быть приобретены у Orafti SA of Tirlemont 3300, Бельгия под торговой маркой "Raftilose".

Предпочтительно, и ФОС, и инулин обеспечивают в соотношении от около 60:около 40 до около 80:около 20, наиболее предпочтительно около 70:около 30. Другие возможные волокна включают камеди, такие как гуаровая камедь, ксантановая камедь, ксилоолигосахариды, гуммиарабик, пектин, камедь акации, резистентный крахмал, декстраны или их смеси. Предпочтительно, выбранные волокна не должны вызывать насыщение.

Сообщали, что растворимые пребиотические волокна активируют рост бифидобактерий в желудочно-кишечном тракте и, при определенных обстоятельствах, предотвращают или уменьшают рост патогенов, таких как Clostridiae. Кроме того, сообщали, что промотирование роста бифидобактерий имеет различные другие благоприятные эффекты. Также, во время ферментации волокон в ободочной кишке образуются короткоцепочечные жирные кислоты. Эти жирные кислоты являются топливом для клеток кишечника.

Растворимые пребиотические волокна предпочтительно присутствуют в количестве, достаточном, чтобы обеспечивать от около 4 до около 9 г растворимых, поддающихся ферментации, волокон пациенту в день. Следовательно, пребиотические волокна могут присутствовать в количестве от около 6 г до около 12 г на 1000 ккал. Альтернативные воплощения содержат смеси пребиотических волокон в количестве от 9 г и менее, например 4 г смеси.

По необходимости, питательная поддержка может также содержать источник нерастворимой клетчатки. Подходящими источниками нерастворимой клетчатки являются волокна оболочки бобовых и зерновых; например, волокна оболочки гороха, волокна оболочки овса, волокна оболочки ячменя и волокна оболочки сои.

Подобным образом, осмоляльность питательной композиции может быть скорректирована для намеченной цели, например, чтобы избежать диареи, в частности, быть меньше чем 500 mOsm, более предпочтительно быть менее чем 300

mOsm, например осмоляльность от около 100 до 250 mOsm.

Вкуссоароматизированные продукты обычно имеют более высокую осмоляльность, чем неприправленные продукты.

5 Питательная композиция и/или лекарственное средство могут включать источник белков.

Источник белков может включать, по меньшей мере, около 50 масс.% сывороточного белка, который, предпочтительно, должен быть частично гидролизованным. Сывороточный белок, используемый для получения гидролизата, 10 может быть коммерчески доступным источником сывороточного белка; основанным или на сладкой сыворотке, или на кислой сыворотке, или на их сочетании.

Предпочтительно, чтобы сывороточный белок являлся источником сывороточного белка, содержащим более чем 80 масс.% сывороточного белка. Подходящим 15 концентратом сывороточного белка является LACPRODAN 9087, а подходящие источники изолятов сывороточного белка включают ALACEN 895 (New Zealand Milk Products Inc), BiPRO (Le Sueur Isolates of Le Sueur, Minn.), PROVON-190 (Avonmore Ingredients Inc of Monroe Wis.) и LACPRODAN 9212 (Royal Proteins, Inc of Rosemont Ill).

Источник белка может, при необходимости, включать некоторые количества 20 других подходящих типов белка. Например, источник белка может дополнительно содержать минорные количества казеинового белка, соевого белка, рисового белка, горохового белка, белка рожкового дерева, овсяного белка, молочного белка, казеино-гликомакропептид или смесь этих протеинов. Кроме того, по необходимости, источник белка может дополнительно содержать минорные количества свободных 25 аминокислот. Другие подходящие типы белка предпочтительно составляют менее чем около 50 масс.% источника белков; более предпочтительно менее чем около 30 масс.%.

В зависимости от состояния, в котором находится пациент, источник белка, предпочтительно, выбран так, чтобы конечная питательная композиция легко 30 переваривалась.

Высокая концентрация белка может быть использована для обеспечения достаточного количества белка для восстановления недостаточной массы тела у 35 пациентов с повышенными потерями белка. Повышенные белковые потребности были выявлены у групп пациентов, таких как с пролежневой язвой, тяжелыми ранами, травмой, болезнью Крона с энтеропатией с потерей белка, хронической диареей и ВИЧ/СПИД мальабсорбцией и диареей. Неотъемлемыми метаболическими условиями этих состояний является повышенная потеря азота, повышенная потребность в белке или и то, и другое.

40 Композиция настоящего изобретения может быть разработана как рацион на основе пептидов. При выборе источника белка настоящее изобретение максимизирует толерантность и всасывание с помощью гидролизованного белка. В предпочтительном воплощении источник белка является ферментативно гидролизованным сывороточным белком. Этот тип источника белка уменьшает 45 частоту возникновения желудочного рефлюкса, потому что опорожнение желудка идет быстрее, чем при рационах, содержащих казеин или цельную сыворотку. Также гидролизованный сывороточный белок служит богатым источником аминокислоты цистеина, которая является лимитирующей аминокислотой для формирования 50 глутатиона.

Источник белков, предпочтительно, обеспечивает от около 8% до около 25% энергии питательной поддержки. В соответствии с одним воплощением настоящего изобретения источник белка обеспечивает, по меньшей мере, около 8%,

предпочтительно около 15-25% общих калорий композиции. Например, источник белка может обеспечивать от около 15% до около 18% энергии композиции в воплощении, подходящем для взрослых, или от около 8% до около 14% энергии композиции в воплощении, подходящем для педиатрического применения.

5 В конкретном предпочтительном воплощении настоящего изобретения источник белков обеспечивает, по меньшей мере, около 8%, предпочтительно около 15-25%,  
общих калорий композиции, источник липидов обеспечивает, по меньшей мере,  
около 18%, предпочтительно около 30%-50% общих калорий композиции и,  
10 предпочтительно, имеет соотношение жирных кислот омега-6 к омега-3 от  
приблизительно 2:1 до около 10:1 и источник углеводов дает, по меньшей мере,  
около 15%, предпочтительно около 20%-40% общих калорий композиции. В одном  
воплощении настоящего изобретения питательная композиция или лекарственное  
средство дополнительно содержат микронутриенты, предпочтительно выбранные из  
15 группы, состоящей и содержащей, по меньшей мере, из витамина Е и витамина С.

Еще более предпочтительными являются питательная композиция и/или  
лекарственное средство, содержащие полный профиль витаминов и неорганических  
веществ. Например, достаточное количество витаминов и неорганических веществ  
20 может быть предоставлено для восполнения от около 50% до около 500% от  
рекомендуемой дневной нормы витаминов и неорганических веществ на 1000 калорий  
питательной поддержки. Питательная композиция и/или лекарственное средство  
предпочтительно должны быть богаты витамином Е. Например, питательная  
композиция и/или лекарственное средство может содержать от 80 до 120 Межд.единиц  
25 витамина Е на 1000 ккал. Более предпочтительно, питательная поддержка содержит  
около 30 Межд.единиц витамина Е на 250 мл порции композиции.

Более того, питательная композиция и/или лекарственное средство имеют также  
высокое содержание витамина С, что обеспечивает от около 150 до около 250 мг  
30 на 1000 ккал или, предпочтительно, около 60 мг на порцию. Полагают, что витамин С  
ускоряет выздоровление и грануляцию у пациентов со сложными требованиями к  
лечению. Витамин С будет поддерживать повышенные требования/потери после  
хирургии.

Питательная композиция и/или лекарственное средство также, предпочтительно,  
35 содержат 200 г фолиевой кислоты и 3 г витамина В<sub>12</sub> на дозированную форму.  
Альтернативные воплощения питательной композиции и/или лекарственного средства  
для педиатрического применения имеют модифицированный профиль витаминов и  
неорганических веществ, специально адаптированный с учетом особых потребностей  
40 у этой возрастной группы.

В соответствии с настоящим изобретением композиция может также включать  
высокий уровень цинка. Предпочтительно, композиция обеспечивает, по меньшей  
мере, приблизительно 150% USRDA цинка на 1000 ккал. В одном воплощении  
обеспечивают от 19 до 29 мг цинка на 1000 калорий. В предпочитаемом воплощении  
45 обеспечивается 24 мг цинка на 1000 калорий. Повышенный уровень цинка  
компенсирует потери цинка и обеспечивает повышенный уровень цинка для  
восстановления тканей у пациентов с повышенными требованиями к лечению.

В соответствии с настоящим изобретением композиция может также включать  
50 повышенные количества селена. Дефицит селена может развиваться у пациентов с  
высокими требованиями к лечению. В соответствии с настоящим изобретением  
обеспечиваются, по меньшей мере, приблизительно от 40 до 60 мкг селена на 1000  
калорий композиции. В предпочтительном воплощении обеспечивают

приблизительно 50 мкг селена на 1000 калорий.

Композиция настоящего изобретения может также включать источник бета-каротина. Бета-каротин может быть добавлен в композицию для нормализации уровня бета-каротина в плазме сыворотки и для того, чтобы избежать дефицита бета-каротина у пациентов с продолжительным периодом применения зондового питания. Композиция, предпочтительно, включает приблизительно от 1,6 до 2,4 мг на 1000 калорий. Это количество предотвращает недостаточность и обеспечивает возможные повышенные требования к лечению пациента. Более того, уровень бета-каротина позволяет повысить концентрацию в плазме до близкого к нормальному оптимальному уровню в 500 мкг на литр.

Композиция настоящего изобретения может также обеспечивать повышенные количества L-карнитина и таурина для удовлетворения повышенных потребностей тяжелобольных, пациентов с катаболическими нарушениями. Предпочтительно, и таурин и L-карнитин присутствуют в количествах приблизительно от 80 до 120 мг на 1000 калорий. В предпочтительных воплощениях и таурин и L-карнитин присутствуют в количествах приблизительно 100 мг на 1000 калорий.

Далее, композиция настоящего изобретения включает пониженные количества магния. Магний связан с диареей. В одном воплощении магний присутствует в количестве приблизительно от 237 до 355 мг на 1000 калорий. В предпочтительном воплощении магний присутствует в количестве приблизительно 300 мг на 1000 калорий.

Питательная композиция настоящего изобретения, предпочтительно, имеет энергетическую ценность от около 800 ккал/л до около 2000 ккал/л; например, энергетическую ценность от около 1000 ккал/л до около 1500 ккал/л. Предпочтительно, калорийность композиции составляет 1,0 ккал/мл.

Питательная композиция и/или лекарственное средство могут быть в виде растворимого порошка, жидкого концентрата, пудинга, батончика/снека или в виде готовой к употреблению формы, подходящей для перорального или энтерального введения. Питательные формы являются особенно предпочтительными. Различные вкусоароматические добавки, подсластители и другие добавки также могут присутствовать. Могут быть использованы искусственные подсластители такие, как ацетосульфам и подсластители на основе на L-аспартила; например ацетосульфам-К, или аспартам, или их смесь.

Композиция настоящего изобретения, предпочтительно, является готовой к энтеральному употреблению формой. Композиция может быть использована в качестве дополнения или для общего энтерального питания. Композицию можно вводить пациенту с помощью зондовой трубки или также в виде напитка.

Количество питательной композиции и/или лекарственного средства, требуемое для кормления пациента, будет различаться в зависимости от факторов, таких как состояние пациента, вес пациента, возраст пациента и другие источники питания. Однако необходимое количество может быть легко установлено практикующим медицинским работником. Питательную композицию можно принимать множественными дозами, например, от 2 до 5 раз, что составит необходимую ежедневную дозу, или можно принимать единой дозой.

Специалисты, квалифицированные в данной области, поймут, что можно комбинировать любые признаки, представленные в настоящем описании, не выходя за рамки раскрытого изобретения.

Дальнейшие воплощения и преимущества настоящего изобретения станут

очевидными из следующих примеров и фигур.

Фигура 1 демонстрирует уровень колонизации *Lactobacillus johnsonii* Lal толстого кишечника на  $\text{Log}_{10}$  шкале. Показаны средние значения и соответствующие стандартные деривации для группы А (плацебо), группы В ( $10^7$  КОЕ) и группы С ( $10^9$  КОЕ).

#### Пример 1

Кишечная микробиота состоит из чрезвычайно большого числа микробов различных клеточных линий, которые могут взаимодействовать между собой и реципиентом. В целом микробиота является реальным органом, вовлеченным в многочисленные функции, дающие вклад в здоровье реципиента. Она получает энергию из комплексных углеводов, которые избежали переваривания ферментами реципиента в тонком кишечнике; она играет важную роль в предотвращении колонизации патогенными бактериями; и она способствует сохранению слизистого барьера и модулированию воспалительной/иммунной реактивности слизистой. Интересно, что после субтотальной и тотальной колэктомии метаболическая и защитная активности микробиоты уменьшаются, и, следовательно, послеоперационные осложнения могут быть усилены из-за временного ослабления функций микробиоты. Известно, что пациенты, подвергающиеся колоректальной хирургии, имеют высокий риск возникновения послеоперационных инфекций. В этот критический момент защитную роль может играть способность как можно более быстро восстанавливать микробиоту ободочной кишки с превалированием пробиотических защитных штаммов. Цель данного исследования состоит в том, чтобы продемонстрировать возможность колонизации пробиотическими штаммами ободочной кишки пациента в пери-операционный период путем введения их в виде диетической добавки до и после операции, вне зависимости от того, в каком особом состоянии находится лечащийся пациент. Обычно пациенты находятся в условиях значительного стресса, в условиях тяжелого лечения антибиотиками, могут страдать от ослабленной иммунной системы и/или находятся в серьезной опасности колонизации патогенными и устойчивыми к антибиотикам бактериями, которые появляются все чаще и чаще в периодически стерилизуемых помещениях, таких как больницы.

#### Пациенты и способы.

30 субъектов, страдающих от аденокарциномы ободочной кишки, были зарегистрированы в двойном слепом исследовании и произвольно разделены на три группы.

Группа 1: Пробиотики в высокой дозе ( $10^9$  КОЕ).

Группа 2: Пробиотики в низкой дозе ( $10^7$  КОЕ).

Группа 3: плацебо.

#### Лечение.

Лечение состояло из смешивания мальтодекстрина с *Lactobacillus johnsonii* Lal и *Bifidobacterium* BB536 (оба бактериальных штамма были с одинаковым уровнем КОЕ в двух продуктах). Плацебо было чистым мальтодекстрином. Лечение начинали за 3 дня до операции, останавливали за день до операции и продолжали после операции до 12 дня после операции.

#### Главный параметр.

Первичным результатом исследования, который оценивали во время операции, была колонизация просвета и слизистой.

#### Результаты.

Коды групп были А (плацебо), В (пробиотики  $10^7$ ) и С (пробиотики  $10^9$ ). Колонизация *Lactobacillus johnsonii* Lal в ДО (день операции) в содержимом ободочной кишки или в биопсии слизистой была продемонстрирована у 3 из 11 пациентов в группе В и у 4 из 9 пациентов в группе С.

		Наличие бактерий в содержимом ободочной кишки или в биопсии слизистой	
		Нет	Да
Lal	А	10	0
	Б	8	3
	В	5	4

#### Выводы.

Эти результаты демонстрируют, что типичный пробиотик *Lactobacillus johnsonii* Lal способен колонизировать дистальную ободочную кишку у пациентов, подвергнутых колэктомии в связи с колоректальной аденокарциномой. Пациенты, страдающие от этих состояний и подвергающиеся оперативному лечению, находятся в состоянии стресса и страдают от местных крупных экологических модификаций в ободочной кишке. Действительно, модификации микробиоты ободочной кишки происходят в результате резких изменений в окислительно-восстановительном статусе среды ободочной кишки, лечения антибиотиками и кишечного лаважа, который удаляет большую часть биомассы просвета. Возможность сохранения стабильной популяции пробиотических бактерий создаст основное условие для восстановления микробиоты. Это, в свою очередь, приведет к лучшему послеоперационному клиническому состоянию пациента путем предотвращения инфекционных осложнений и восстановления физиологии ободочной кишки, что зависит от метаболически активной микрофлоры.

#### Пример 2

Обычная питательная готовая форма, изготовленная согласно настоящему изобретению, представлена ниже.

Питательная готовая форма является в этом случае пищевым препаратом, состоящим из смеси белков, углеводов, жиров, витаминов и неорганических веществ в количествах, предназначенных для удовлетворения 33% ежедневной пищевой потребности взрослого, при употреблении в объеме 500 мл.

16% энергии обеспечивает белковая фракция, 34% обеспечивают жиры и 50% обеспечивают углеводы.

Источник белка является на 50% сывороточным белком и на 50% казеином, и восстановленный порошок содержит 4 г белков на 100 мл (100 ккал).

Липидная фракция состоит из рапсового масла, среднецепочечных триглицеридов (СЦТ) и кукурузного масла. СЦТ составляет 25% жиров. Профиль жирных кислот состоит из 20% насыщенных жирных кислот (ЖК), 40% мононенасыщенных жирных кислот и 40% полиненасыщенных жирных кислот. Соотношение жирных кислот n-6/n-3 составляет 4:1.

Содержание углеводов составляет 12,6 г на 100 мл восстановленного порошка и обеспечивается мальтодекстринами. Продукт не содержит лактозы.

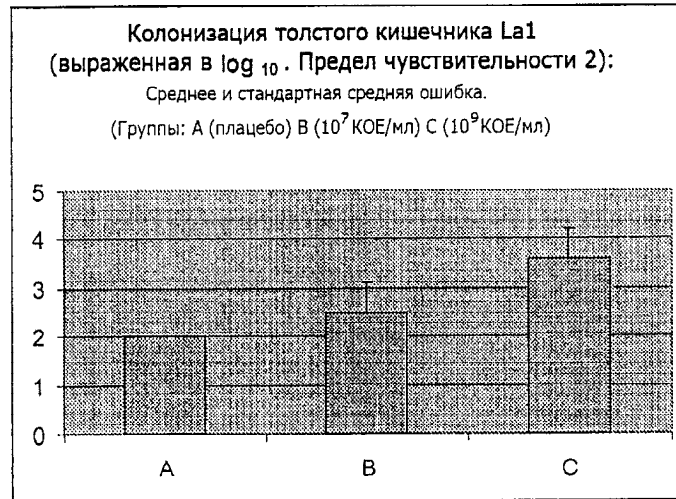
Композиция содержит волокна, представленные олигосахаридами (инулином), в концентрации 1,5 г на 100 мл.

Порошок содержит высушенные распылением *Lactobacillus johnsonii* Lal в концентрации  $10^8$  КОЕ на г порошка.

Этот стандартно восстановленный конечный продукт состоит из 22 г порошка+84 мл воды до конечного объема 100 мл.

#### Формула изобретения

- 5 1. Применение штамма *Lactobacillus johnsonii* в производстве пробиотической композиции для профилактики послеоперационных абдоминальных и тазовых инфекций вследствие накопления жидкости в тазовой области, из-за течи в анастомозе или из-за бактериальной транслокации.
- 10 2. Применение по п.1, где пробиотическая композиция является питательной композицией.
3. Применение по п.1, где пробиотическая композиция является лекарственным средством.
- 15 4. Применение по п.1, где штамм *Lactobacillus johnsonii* представлен *Lactobacillus johnsonii* Lal (CNCM 1-1225).
5. Применение по п.2 или 3, где питательная композиция или лекарственное средство дополнительно содержит нежизнеспособные пробиотические бактерии и/или полученный из пробиотиков материал.
- 20 6. Применение по п.2 или 3, где питательная композиция или лекарственное средство дополнительно содержит субстрат для ферментации пробиотиков.
7. Применение по п.2 или 3, где питательная композиция или лекарственное средство дополнительно содержит пребиотики.
- 25 8. Применение по любому из пп.1-3, где *Lactobacillus johnsonii* присутствует в количестве около  $10^5$ - $10^{11}$  КОЕ/мл, предпочтительно около  $10^6$ - $10^9$  КОЕ/мл, наиболее предпочтительно около  $10^7$ - $10^8$  КОЕ/мл.
9. Применение по п.2, где питательная композиция дополнительно содержит источник углеводов, источник липидов и источник белков.
- 30 10. Применение по п.9, где источник белков обеспечивает, по меньшей мере, около 8%, предпочтительно около 15-25% общих калорий композиции; источник липидов обеспечивает, по меньшей мере, около 18%, предпочтительно около 30-50% общих калорий композиции, и в нем предпочтительно соотношение жирных кислот омега-6 к омега-3 составляет приблизительно от 2:1 до около 10:1; источник углеводов обеспечивает, по меньшей мере, около 15%, предпочтительно около 20-40% общих калорий композиции.
- 35 11. Применение по любому из пп.2, 3 или 9, где питательная композиция или лекарственное средство дополнительно содержит микронутриенты, предпочтительно выбранные из группы, состоящей из, по меньшей мере, витамина Е и витамина С.
- 40
- 45
- 50



ФИГ. 1