

(12) МЕЖДУНАРОДНАЯ ЗАЯВКА, ОПУБЛИКОВАННАЯ В СООТВЕТСТВИИ С
ДОГОВОРом О ПАТЕНТНОЙ КООПЕРАЦИИ (РСТ)

(19) Всемирная Организация
Интеллектуальной Собственности
Международное бюро



(10) Номер международной публикации
WO 2010/114425 A2

(43) Дата международной публикации
07 октября 2010 (07.10.2010)

РСТ

- (51) Международная патентная классификация: **A61K 31/7016** (2006.01)
- (21) Номер международной заявки: РСТ/RU2010/000197
- (22) Дата международной подачи: 23 апреля 2010 (23.04.2010)
- (25) Язык подачи: Русский
- (26) Язык публикации: Русский
- (30) Данные о приоритете: 2009111362 30 марта 2009 (30.03.2009) RU
- (72) Изобретатель; и
(71) Заявитель : **ДИКОВСКИЙ, Александр Владимирович (DIKOVSKIY, Aleksander Vladimirovich)** [RU/RU]; ул. Авиационная, 79/3-356, Москва, 123182, Moscow (RU).
- (72) Изобретатель; и
(75) Изобретатель/Заявитель (только для US): **ДОРОЖКО, Олег Валентинович (DOROZHKO, Oleg Valentinovich)** [RU/RU]; ул. Академика Миллионщикова, 21-15, Москва, 115446, Moscow (RU).
- (74) Агенты: **ПРОЗОРОВСКИЙ, Александр Юрьевич и др. (PROZOROVSKIY, Alexander Yurjevich et al.)**; Нижняя Красносельская, 13, а/я 265, Москва, 107078, Moscow (RU).
- (81) Указанные государства (если не указано иначе, для каждого вида национальной охраны): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) Указанные государства (если не указано иначе, для каждого вида региональной охраны): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), евразийский (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), европейский патент (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[продолжение на следующей странице]

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING A PROTON PUMP INHIBITOR AND A PREBIOTIC FOR THE TREATMENT OF ULCEROUS LESIONS OF THE STOMACH AND DUODENUM

(54) Название изобретения : ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ ИНГИБИТОРА ПРОТОННОЙ ПОМПЫ И ПРЕБИОТИКА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЯЗВЕННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ЖЕЛУДКА И 12- ПЕРСТНОЙ КИШКИ

(57) Abstract: A pharmaceutical composition comprising proton pump inhibitors and prebiotics is proposed for the treatment of gastric and duodenal ulcer, this allowing effective ulcer treatment and eradication of *H. pylori* from the gastric and duodenal mucosa to be carried out without using wide-spectrum antibiotics. The comprehensive treatment of ulcer disease associated with a helicobacterial infection using a pharmaceutical composition of a PPI and a prebiotic makes it possible, in conditions of an elevated pH of the stomach contents, actively to stimulate the growth of lactobacilli in the upper sections of the gastrointestinal tract, including the duodenum, and substantially to increase the titre of lactobacilli, which are antagonists of *H. pylori*, which greatly improves the effectiveness of the ulcer treatment. The high clinical effectiveness and safety resulting from the synergistic action of the proton pump inhibitor and the prebiotic in the upper sections of the gastrointestinal tract, the absence of side effects and recurrences, and also the level of compliance to the combined treatment provided by the claimed pharmaceutical composition indicate that the proposed formulation is a promising new means for the treatment of gastric and duodenal ulcer. Use of the claimed composition dramatically reduces the number of recurrences of the illness.

(57) Реферат: Для лечения язвенной болезни желудка и 12- перстной кишки предложена фармкомпозиция ингибиторов протонной помпы и пребиотиков, позволяющая проводить эффективную противоязвенную терапию и эрадикацию *H. pylori* со слизистой желудка и 12-перстной кишки, без применения антибиотиков широкого спектра действия. Комплексная терапия язвенной болезни, ассоциированной с хеликобактерной инфекцией, фармкомпозицией ИПП и пребиотика позволяет, в условиях повышения pH желудочного содержимого, активно стимулировать рост лактобацилл в верхних отделах ЖКТ, включая 12-перстную кишку, и существенно увеличить титры лактобацилл - антагонистов *H. pylori*, что существенно повышает эффективность противоязвенной терапии. Высокая клиническая эффективность и безопасность, обусловленная синергизмом действия ингибитора протонной помпы и пребиотика в верхних отделах ЖКТ, отсутствие побочных эффектов и рецидивов, а также комплаентность комбинированной терапии заявленной фармкомпозиции, свидетельствуют о том, что предлагаемая рецептура является новым перспективным средством лечения язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки. Использование заявленной композиции драматически снижает число рецидивов заболевания.



WO 2010/114425 A2

**Опубликована:**

- без отчёта о международном поиске и с повторной публикацией по получении отчёта (правило 48.2(g))
- с информацией о просьбе восстановления прав на приоритет в отношении одного или более одного

притязания на приоритет; решение Получающего ведомства о восстановлении ещё не принято и должно быть повторно опубликовано после принятия решения (правила 26bis.3 и 48.2(j))

**Фармацевтическая композиция ингибитора протонной помпы
и пребиотика для лечения язвенных поражений
желудка и 12- перстной кишки**

Настоящее изобретение относится к медицине и фармакологии, а
5 именно, к лекарственным средствам - фармацевтическим
композициям (фармкомпозиция) для лечения язв желудка и
двенадцатиперстной кишки.

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) -
это хроническое склонное к рецидивированию заболевание,
10 характеризующееся образованием язвенных дефектов в слизистой
оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки. Заболевание
относится к наиболее частым поражениям органов желудочно-
кишечного тракта. По эпидемиологическим данным язвенной болезнью
страдают 8-10% взрослого населения планеты. В детской популяции
15 язвенной болезнью страдают до 1% населения.
Чаще всего язвенная болезнь встречается у людей молодого и
среднего возраста. Соотношение язвы желудка и двенадцатиперстной
кишки составляет 1:4, причем в молодом возрасте отмечается
преимущественно дуоденальная локализация язвы; в среднем и
20 пожилом - возрастает частота язв желудка. Язвенная болезнь с
локализацией в двенадцатиперстной кишке значительно чаще
встречается у мужчин.

Выяснение роли *Helicobacter pylori* в развитии язвенной болезни
впервые позволило определенно говорить не только о патогенезе, но
25 и о этиологии заболевания. Эпидемиологические данные, полученные
в различных странах мира, свидетельствуют о том, что в 100%
случаев язвенной болезни двенадцатиперстной кишки выявлена
связь заболевания с инфицированием хеликобактером.

По современным представлениям, независимо от стадии
30 заболевания (обострение или ремиссия), у каждого больного следует
проводить курс эрадикационной терапии антимикробными
препаратами, если от него изолирован штамм *Helicobacter pylori*. В

подавляющем большинстве случаев эрадикация осуществляется в период обострения язвенной болезни, когда эндоскопическое обнаружение язвы сопровождается и подтверждением наличия хеликобактера в слизистой оболочке желудка (морфологическим или
5 уреазным методом).

В последние годы при проведении эрадикационной терапии выявились серьезные проблемы, связанные с растущей устойчивостью штаммов *Helicobacter pylori* к антибактериальным препаратам, в первую очередь, метронидазолу (более чем в 30%
10 случаев) и кларитромицину (более чем в 10% случаев). В практическом плане это означает существенное снижение эффективности эрадикации при применении схем, в состав которых входили указанные антибактериальные препараты. Так, например, в случаях резистентности хеликобактера к метронидазолу
15 эффективность схем, содержащих кларитромицин и метронидазол, амоксициллин и метронидазол, снижалась соответственно с 93% и 91% до 76% и 61%. Частота эрадикации при применении схем, содержащих кларитромицин, снижалась при их использовании у больных с кларитромицинустойчивыми штаммами до 44-69%.

20 В современных схемах лечения язвенной болезни эрадикационная антимикробная терапия комбинируется с антисекреторной, которая проводится с помощью ингибиторов протонной помпы (ИПП). В настоящее время известны два поколения ИПП. Препараты первого поколения (омепразол, пантопразол,
25 лансопразол и рабепразол) обладают приблизительно одинаковой способностью подавлять выработку кислоты в желудке. Ингибиторы протонной помпы обладают самым мощным эффектом среди всех антисекреторных средств. Это объясняет лидирующее положение данного класса лекарственных препаратов в лечении
30 кислотозависимых и *H. pylori*-ассоциированных заболеваний.

Омепразол представляет собой первый препарат из группы ингибиторов протонной помпы, синтезированный в 1979 г. в Швеции

(лосек). В последние 10 лет во многих странах мира омепразол считается (монотерапия или в сочетании с антибиотиками) препаратом выбора в лечении кислотозависимых заболеваний.

Лидер второго поколения эзомепразол, выделен из рацемической смеси право- (R-) и левовращающих (S-) изомеров омепразола. Применение эзомепразола позволяет эффективнее подавлять выработку кислоты в желудке у здоровых добровольцев и больных с рефлюкс-эзофагитом. Продолжительность сохранения pH < 4 в желудке при использовании эзомепразола была на 10-15% выше, чем при использовании ИПП первого поколения. Несмотря на различия в структуре ингибиторов протонного насоса, клиническая эффективность этих препаратов в терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни к 7–8-му дню приема становится практически равноценной.

Возможности фармакотерапии язвенной болезни в настоящее время значительно расширились. После введения в клиническую практику ингибиторов протонной помпы, врач, проводящий лечение больного с обострением язвенной болезни, испытывает меньше проблем с достижением рубцевания язв желудка и двенадцатиперстной кишки, а эрадикационная терапия позволяет существенно снизить частоту рецидивов язвенной болезни.

Известен препарат, который содержит комбинацию ингибитора протонной помпы и антацидного агента. Введение ингибитора протонной помпы и антацидного наслаивающего (rafting) агента, осуществляемое одновременно, но в виде отдельных лекарственных форм. Этот способ лечения предлагает схему лечения, которая плохо соблюдается пациентом из-за большого количества суточных доз. Кроме того, возникают дополнительные проблемы соблюдения такой схемы лечения, когда ингибитор протонной помпы и антацидный препарат вводят в различные периоды времени и представляют собой разные галеновые препараты (WO 98/23272). Введение пациенту двух или даже более чем двух различных лекарственных

форм неудобно или недостаточно для того, чтобы достичь наиболее оптимальных результатов.

Известен антимикробный лекарственный препарат, содержащий препарат из группы: тауролидина, тауролтама или их комбинации, в
5 качестве средства для лечения заболевания желудочно-кишечного тракта млекопитающих, вызванного *Helicobacter pylori*, *Helicobacter heilmanni* или ассоциацией указанных микроорганизмов, способ лечения соответствующих заболеваний и композиции на основе сочетания тауролидина, тауролтама или их комбинации с препаратом,
10 который образует защитное покрытие на слизистой желудка пациента, и композиции на основе сочетания тауролидина, тауролтама или их комбинации с ингибитором протонного насоса. Изобретение позволяет не только подавить рост указанных видов кампилобактерий, но и блокировать их сцепление с эпителиальными клетками слизистой
15 желудка, так что бактерии становятся непатогенными и прекращают выделение цитотоксина VacA (RU № 2227033).

Недостатком данного препарата является токсическое действие антимикробных препаратов и возникновения дисбактериоза ЖКТ в результате подавления антимикробными препаратами нормальной
20 микрофлоры.

Известен антимикробный лекарственный препарат, содержащий ингибитор H^+K^+ATP Фазы (т.е. ингибитор протонной помпы), синергидную комбинацию трех антимикробных препаратов, причем в схему лечения с первого дня дополнительно включают живую микробную культуру
25 лактобацилл и бифидобактерий с титром 10^{10} - 10^{12} в 1 мл, в суточной (разовой) дозе 5 мл, длительностью 28 дней. (RU № 2184558, прототип).

Недостатком данного препарата является токсическое действие значительных доз антимикробных препаратов, и отсутствие
30 стабильного результата лечения, т.к. гетерологичные штаммы лактобацилл и бифидобактерий в течение нескольких дней

элиминируют из ЖКТ нового хозяина, а также быстро погибают в жидкой культуре при хранении.

Технической задачей данного изобретения является создание эффективного препарата для лечения язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки и расширение арсенала лекарственных средств для проведения специфической терапии.

Технический результат, обеспечивающий решение поставленной задачи, заключается в том, что достигается ускоренная репарация язвенных дефектов слизистой желудка и эффективная устойчивая эрадикация *H. pylori*, особенно со слизистой 12-перстной кишки, которая в опытных группах пациентов достигает 95-100% без использования антибактериальной терапии.

Сущность изобретения в части композиции состоит в том, что **фармацевтическая композиция для лечения язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки** содержит в составе, по меньшей мере, один ингибитор протонной помпы (ИПП) и, по меньшей мере, один пребиотик при следующем содержании компонентов композиции в масс% :

20	- ингибитор протонной помпы	0,05 -25%;
	- пребиотик	40 -95%;
	- вспомогательные вещества	до 100%

В частных случаях реализации композиция содержит пребиотик из группы алифатических спиртов: ксилит, сорбит, лактитол, или содержит пребиотик из группы ди и трисахаридов: лактулоза,

лактосукроза, мелибиоза, ксилобиоза, стахиоза, раффиноза, или содержит пребиотик из группы олигосахаридов: фруктоолигосахара, галактоолигосахара, мальтоолигосахара, ксилоолигосахара, изомальтоолигосахара, гентиолигосахара, или содержит пребиотик из группы полисахаридов: арабиногалактан, пектины, пуллулан, инулин, лигнин. В частных случаях реализации

композиция содержит ингибитор протонной помпы из группы: омепразол, пантопразол, лансопразол, рабепразол и эзомепразол, причем она содержит ингибитор протонной помпы омепразол в количестве 10- 120 мг, или она содержит ингибитор протонной
5 помпы пантопразол в количестве 20- 800 мг или она содержит ингибитор протонной помпы лансопразол в количестве 10 – 600 мг, или она содержит ингибитор протонной помпы рабепразол в количестве 10 – 200 мг или она содержит ингибитор протонной помпы эзомепразол в количестве 20 – 240 мг. Предпочтительно
10 композиция выполнена в лекарственной форме для приема внутрь: суспензия для приема внутрь, раствор для приема внутрь, капсулы, таблетки, порошки, саше, пеллеты, гранулы и тд.

Сущность изобретения в части способа состоит в том, что
15 заявлен **способ лечения** язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, при котором эрадикация *H. pylori* достигается в процессе терапии, предусматривающей энтеральный прием фармацевтической композиции ингибитора протонной помпы и пребиотика, выполненной согласно любому из п.п.1-5, 6-11, по
20 меньшей мере, один раз в день до приема пищи в течение, по меньшей мере, 14 дней. При этом эрадикация *H. pylori* достигается без приема антибиотиков в процессе терапии.

Роль пребиотика (например, лактулозы, ФОС и др.) для
25 достижения технического результата состоит в активной стимуляции роста собственных лактобацилл пациента в 12-перстной кишке и конкурентном ингибировании роста *Helicobacter pylori*, что является основным фактором эрадикации возбудителя. После приема препарата внутрь в желудке и двенадцатиперстной кишке начинают
30 активно размножаться собственные лактобациллы пациента (возникает их «избыточный рост»), при этом подавляется рост и

размножение *Helicobacter pylori*, даже без проведения антимикробной терапии антибиотиками.

Пребиотики - неперевариваемые ингредиенты пищи, которые способствуют улучшению здоровья за счет избирательной стимуляции роста и/или метаболической активности одного или нескольких видов бактерий индигенной микрофлоры, обитающих в толстом кишечнике (Gibson GR, Roberfroid MB., 1995). Пищевые волокна не перевариваются в тонком кишечнике под воздействием пищеварительных ферментов и попадают в толстую кишку в неизменном виде. В нижнем отделе толстой кишки олигосахариды подвергаются ферментации бифидобактериями и лактобациллами. Это приводит к увеличению общей бактериальной массы, стимуляции иммунной системы, повышению моторики кишечника и дальнейшей нормализации функциональной активности ЖКТ.

15

Примеры практической реализации изобретения

В качестве примеров практической реализации заявленного изобретения приводятся результаты клинических исследований фармкомпозиции для лечения язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, в составе которой в качестве активных компонентов включены: ингибитор протонной помпы (ИПП) и пребиотик.

Приведенные примеры реализации заявленного назначения подтверждают синергидный эффект ИПП и стимулятора роста собственной нормальной микрофлоры - пребиотика у больных язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки.

В исследование было включено 80 пациентов мужчин и женщин в возрасте от 19 до 57 лет с впервые выявленной язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки, из них 5 больных с синдромом Золингера-Эллисона

30

Все пациенты были разделены на 8 групп по 10 человек, из которых 4 группы экспериментальные, в которых пациенты

перорально получали заявленные лекарственные формы на основе ИПП и пребиотика. **Первая** группа - композиция, в которой активными компонентами были омепразол и лактулоза. **Вторая** группа - композиция, в которой активными компонентами были пантопразол и пребиотик лактитол. **Третья** группа - композиция, в которой активными компонентами были лансопразол, и пребиотик инулин. **Четвертая группа** - композиция, в которой активными компонентами были рабепразол и пребиотик из группы аминокислот (глутаминовая кислота).

10 5,6,7и 8-я группы контрольные: 5-я группа, в которой пациенты получали монотерапию омепразолом, 6-я группа, в которой пациенты получали только лансопразол, 7-я группа, в которой пациенты получали монотерапию эзомепразолом и 8 группа пациентов получала стандартную терапию для элиминации *Helicobacter pylori*:
15 омепразол, метронидазол и кларитромицин.

Все пациенты получали лечение по аналогичной схеме: принимали композицию ингибитора протонной помпы и пребиотика один-два раза в день в течение 14 дней.

Для включения в состав фармкомпозиции использовали
20 следующие терапевтические дозы ИПП:

Ингибитор протонной помпы (ИПП)	Суточная терапевтическая доза (мг)
1 поколение	
омепразол,	20- 120*
пантопразол,	40 – 80
лансопразол	15 - 60
и рабепразол	10 - 20
2 поколение	
эзомепразол	20 - 40

- - дозы представлены, исходя из максимальных терапевтических доз, рекомендованных при синдроме Золингера -Эллисона

Диагностику язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки у пациентов проводили на основании объективных клинических данных (жалобы на боли, рвоту, кровотечения в анамнезе, дискомфорт в эпигастральной области) и лабораторных исследований (осмотра слизистой оболочки методом эзофагогастродуоденоскопии).

Для диагностики хеликобактерной инфекции использовали современные микробиологические, биохимические, иммунологические и радиологические методы:

1. Цитологическое и гистологическое исследование мазков-отпечатков биоптатов слизистой оболочки антрального отдела желудка, полученных при гастроскопии. При этом с помощью специальной окраски выявляются микроколонии *Helicobacter pylori*.
- 15 2. Уреазный тест, при котором биоптаты слизистой оболочки желудка исследовали на наличие уреазы - фермента, специфичного для *Helicobacter pylori*. (**Helicobacter Test INFAI**).
3. С-уреазный дыхательный тест, при котором пациента просят принять внутрь мочевины, меченную коротко живущим радиоактивным изотопом углерода 13. Под действием уреазы *Helicobacter pylori* мочевина разлагается до аммиака и углекислого газа. Углекислый газ содержит радиоактивный изотоп и выводится легкими, что позволяет определить его концентрацию в выдыхаемом воздухе.
- 20 4. Микробиологический метод - посев и выделение чистой культуры хеликобактера из биоптатов слизистых, полученных при гастродуоденоскопии.
5. Иммунологический метод, основанный на выявлении в сыворотке специфических антител к антигенам хеликобактера.
6. Определение ДНК *Helicobacter pylori* с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР), являющееся самым точным на сегодняшний день методом диагностики инфекции *Helicobacter pylori*, особенно в тех случаях, когда бактерии морфологически изменяются и приобретают
- 30

кокковидную форму (например после курса антибактериальной терапии) и когда другие методы диагностики (например, уреазный тест) дают ложноотрицательные результаты.

Подтверждение факта инфицированности хеликобактером имеет
5 важное значение для пациента т.к. успешное лечение язвенной болезни возможно только после устранения этого микроорганизма из желудочно-кишечного тракта (эрадикация).

У всех 80 пациентов, включенных в клинические исследования, перед началом и после окончания курса эрадикационной терапии
10 проводили микробиологическое исследование содержимого желудка и 12-перстной кишки на наличие *Helicobacter pylori*, а также лактобацилл и бифидобактерий.

Материал анализировали в микробиологической лаборатории
института микробиологии и эпидемиологии им Пастера в г. Санкт-
15 Петербурге.

Идентификацию штаммов *Helicobacter pylori* проводили на основании исследования морфологии колоний и клеток, культуральных, биохимических и тинкториальных свойств микроорганизмов.

20 Выделенные в материале из кишечника штаммы лактобацилл дополнительно идентифицировали по каталазной и оксидазной активности.

Количество бактерий в материале оценивали путем подсчета колоний на плотных питательных средах, которые представляли в
25 виде Ig КОЕ/мл.

В результате проведенных клинических исследований было показано, что предлагаемая фармкомпозиция обладает высокой терапевтической эффективностью в отношении *Helicobacter pylori* - возбудителя язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки (табл. 1 -
30 4) и оказывает влияние на микрофлору 12-перстной кишки (стимулирует рост лактобацилл), что является определяющим фактором эффективности терапии. Эффективность заявленной

композиции существенно превышала эффективность контрольных препаратов ИПП, применяемых в качестве монотерапии (табл.5 -7), а также стандартной эрадикационной терапии (табл. 8), в которую кроме ИПП были включены антибиотики (кларитромицин или 5 амоксициллин) в комбинации с метронидазолом (**Доклад второй конференции по принятию консенсуса в Маастрихте, 21–22 сентября 2000 г.**).

Все пациенты в течение 12 месяцев после окончания лечения наблюдались в амбулаторных условиях. Ни в одном случае в группах 10 пациентов, получивших заявленные композиции ингибиторов протонной помпы и пребиотиков (1- 4), не было зарегистрировано рецидива заболевания.

Таблица 1.

15 Результаты лабораторных исследований пациентов 1-й группы

Лабораторные исследования	ЯБ, n=10	
	До лечения	После лечения
Выделение <i>Helicobacter pylori</i> в чистой культуре	100%	0%
Цитологическое исследование биоптатов слизистой желудка	70%	0%
Уреазный тест	60%	10%

Таблица 2.

Результаты лабораторных исследований пациентов 2-й группы

Лабораторные исследования	ЯБ, n=10	
	До лечения	После лечения
Выделение <i>Helicobacter pylori</i> из желудочного содержимого	100%	10%
Цитологическое исследование биоптатов слизистой желудка	60%	0 %
Уреазный тест	70%	10%

5 Таблица 3.

Результаты лабораторных исследований пациентов 3-й группы

Лабораторные исследования	ЯБ, n=10	
	До лечения	После лечения
Выделение <i>Helicobacter pylori</i> из желудочного содержимого	100%	0%
Цитологическое исследование биоптатов слизистой желудка	70%	20%
Уреазный тест	60%	0%

Таблица 4.

Результаты лабораторных исследований пациентов 4-й группы

Лабораторные исследования	ЯБ, n=10	
	До лечения	После лечения
Выделение <i>Helicobacter pylori</i> из желудочного содержимого	100%	0%
Цитологическое исследование биоптатов слизистой желудка	60%	0%
Уреазный тест	60%	10%

5 **Таблица 5.**

Результаты лабораторных исследований пациентов 5-й группы

Лабораторные исследования	ЯБ, n=10	
	До лечения	После лечения
Выделение <i>Helicobacter pylori</i> из желудочного содержимого	100%	50%
Цитологическое исследование биоптатов слизистой желудка	80 %	40%
Уреазный тест	70%	30%

Таблица 6.

Результаты лабораторных исследований пациентов 6-й группы

Лабораторные исследования	ЯБ, n=10	
	До лечения	После лечения
Выделение <i>Helicobacter pylori</i> из желудочного содержимого	100%	60%
Цитологическое исследование биоптатов слизистой желудка	60%	40%
Уреазный тест	70%	60%

5 Таблица 7

Результаты лабораторных исследований пациентов 7-й группы

Лабораторные исследования	ЯБ, n=10	
	До лечения	После лечения
Выделение <i>Helicobacter pylori</i> из желудочного содержимого	100%	50 %
Цитологическое исследование биоптатов слизистой желудка	70%	40%
Уреазный тест	60%	40%

Таблица 8.

Результаты лабораторных исследований пациентов 8-й группы

Лабораторные исследования	ЯБ, n=10	
	До лечения	После лечения
Выделение <i>Helicobacter pylori</i> из желудочного содержимого	100%	30%
Цитологическое исследование биоптатов слизистой желудка	70%	20%
Уреазный тест	60%	30 %

Таким образом, полученные результаты клинических исследований объективно демонстрируют эффективность лечения язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки путем перорального введения заявленной фармацевтической композиции, включающей в качестве активных компонентов ИПП и пребиотик, обеспечивающих синергидный эффект в виде ускорения репарации язвенных дефектов слизистой оболочки желудка и успешной эрадикации *H. pylori*, за счет колонизации двенадцатиперстной кишки лактобациллами и конкурентного ингибирования хеликобактера. По данным эндоскопического контроля сохранение лечебного эффекта имеет продолжительный характер и не сопровождается рецидивированием в течение 12 месяцев наблюдения за пациентами. Рецидивы заболевания у пациентов контрольных групп были зарегистрированы в 35% случаев в течение первых шести месяцев наблюдения.

Комплексная терапия язвенной болезни, ассоциированной с хеликобактерной инфекцией, фармкомпозицией ИПП и пребиотика позволяет, в условиях повышения рН желудочного содержимого, активно стимулировать рост лактобацилл в верхних отделах ЖКТ,

16

включая 12-перстную кишку, и существенно увеличить титры лактобацилл – антагонистов *H. pylori*, что существенно повышает эффективность противоязвенной терапии.

Высокая клиническая эффективность и безопасность, обусловленная синергизмом действия ингибитора протонной помпы и пребиотика в верхних отделах ЖКТ, отсутствие побочных эффектов и рецидивов, а также комплаентность комбинированной терапии заявленной фармкомпозиции, свидетельствуют о том, что предлагаемая рецептура является новым перспективным средством

5

10

лечения язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки.

15

20

25

30

Формула изобретения

1. **Фармацевтическая композиция для лечения язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки**, содержащая в составе, по меньшей мере, один ингибитор протонной помпы (ИПП) и, по меньшей мере, один пребиотик при следующем содержании компонентов композиции в масс% :

- ингибитор протонной помпы	0,05 -25%;
- пребиотик	40 -95%;
- вспомогательные вещества	до 100%

10

2. **Фармацевтическая композиция** по п.1, отличающаяся тем, что содержит пребиотик из группы алифатических спиртов: ксилит, сорбит, лактитол.

3. **Фармацевтическая композиция** по п.1, отличающаяся тем, что содержит пребиотик из группы ди и трисахаридов: лактулоза, лактосукроза, мелибиоза, ксилобиоза, стахиоза, раффиноза.

4. **Фармацевтическая композиция** по п.1, отличающаяся тем, что содержит пребиотик из группы олигосахаридов: фруктоолигосахара, галактоолигосахара, мальтоолигосахара, ксилоолигосахара, изомальтоолигосахара, гентиолигосахара.

5. **Фармацевтическая композиция** по п.1, отличающаяся тем, что содержит пребиотик из группы полисахаридов: арабиногалактан, пектины, пуллулан, инулин, лигнин.

6. **Фармацевтическая композиция** по любому из п.п.1- 5, отличающаяся тем, что содержит ингибитор протонной помпы из группы: омепразол, пантопразол, лансопразол, рабепразол и эзомепразол.

7. **Фармацевтическая композиция** по п. 6, отличающаяся тем, что содержит ингибитор протонной помпы омепразол в количестве 10-120 мг.

30

8. **Фармацевтическая композиция** по п. 6, отличающаяся тем, что содержит ингибитор протонной помпы пантопразол в количестве 20- 800 мг.

9. **Фармацевтическая композиция** по п. 6, отличающаяся тем, что содержит ингибитор протонной помпы лансопразол в количестве 10 – 600 мг.

10. **Фармацевтическая композиция** по п. 6, отличающаяся тем, что содержит ингибитор протонной помпы рабепразол в количестве 10 – 200 мг.

11. **Фармацевтическая композиция** по п. 6, отличающаяся тем, что содержит ингибитор протонной помпы эзомепразол в количестве 20 – 240 мг.

12. **Фармацевтическая композиция** по любому из п.п.1-5, 7-11, отличающаяся тем, что выполнена в лекарственной форме для приема внутрь: суспензия для приема внутрь, раствор для приема внутрь, капсулы, таблетки, порошки, саше, пеллеты, гранулы и тд.

13. **Способ лечения** язвенной болезни желудка и 12- перстной кишки, при котором эрадикация *H. pylori* достигается в процессе терапии, предусматривающей энтеральный прием фармацевтической композиции ингибитора протонной помпы и пребиотика, выполненной согласно любому из п.п.1-5, 6-11, по меньшей мере, один раз в день до приема пищи в течение, по меньшей мере, 14 дней.

14. **Способ по п.13**, отличающийся тем, что эрадикация *H. pylori* достигается без приема антибиотиков в процессе терапии.