

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **037312**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.03.10

(21) Номер заявки
201791401

(22) Дата подачи заявки
2016.01.07

(51) Int. Cl. *A61K 35/66* (2015.01)
A61K 35/74 (2015.01)
A61P 1/00 (2006.01)
A61P 1/12 (2006.01)

**(54) СПОСОБ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА РАЗДРАЖЁННОГО
КИШЕЧНИКА С ПРЕОБЛАДАНИЕМ ДИАРЕИ**

(43) **2019.01.31**

(86) **PCT/US2016/012409**

(87) **WO 2017/119883 2017.07.13**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
САМИ ЛАБС ЛИМИТЕД (IN)

(72) Изобретатель:
**Маджид Мухаммед, Нагабхушанам
Кальянам (US), Ваидьянатхан Приги,
Арумугам Сивакумар, Карри Суреш,
Санкаран Натараян (IN)**

(74) Представитель:
**Харин А.В., Котов И.О., Буре Н.Н.,
Стойко Г.В. (RU)**

(56) US-A1-20120244124
US-A1-20080199444
US-A1-20130344046
US-A1-20150173374
US-A-20120315249

MAJEED et al. "Bacillus coagulans MTCC 5856 supplementation in the management of diarrhea predominant Irritable Bowel Syndrome: a double blind randomized placebo controlled pilot clinical study", Nutr J. 27 February 2016 (27.02.2016), Vol. 15:21, Pgs. 1-10. entire document

(57) Изобретение относится к способу терапевтического лечения синдрома раздраженного кишечника (СРК) от легкой до умеренной степени тяжести с преобладанием диареи у пациента с впервые диагностированным СРК или у пациента, не получавшего лечения по поводу СРК в течение предыдущих 3-х месяцев, заключающемся в том, что в течение 90 дней пациенту вводят пищевую добавку, содержащую штамм *Bacillus coagulans* SBC37-01, в количестве не менее 2×10^9 спор, причем добавку вводят один раз в день утром по меньшей мере за 30 мин до еды наряду со стандартным лечением СРК, сохраняя временной промежуток в 4 ч между введением указанной пищевой добавки и препаратов стандартного лечения СРК.

B1

037312

**037312
B1**

Область изобретения

Настоящее изобретение в общем относится к пробиотическим препаратам и их терапевтическим эффектам. В частности, настоящее изобретение раскрывает способ терапевтического лечения синдрома раздраженного кишечника с преобладанием диареи у людей, включающий пероральное введение *Bacillus coagulans* SBC37-01, МТСС 5856 (содержащих не менее 2 миллиардов спор) наряду со стандартным лечением определенным образом.

Предшествующий уровень техники

Всемирная организация здравоохранения в 2001 году дает следующее определение пробиотиков "живые микроорганизмы, которые при введении в достаточном количестве, приносят пользу здоровью хозяина" и способны предотвратить или облегчить некоторые заболевания (Fric P. (2007) Probiotics and prebiotics - renaissance of a therapeutic principle. *Cent Eur J Med* 2: 237-270). Потребление пробиотиков связано с рядом преимуществ для здоровья, включая стимуляцию иммунной системы, защиту от диарейных заболеваний и внутрибольничных и респираторных инфекций, снижение уровня холестерина, ослабление явных иммуновоспалительных заболеваний и противораковые эффекты (Britton R., Versalovic J. (2008) Probiotics and Gastrointestinal Infections. *Interdisciplinary Perspectives on Infect Dis* 2008: 1-10 и Gill H., Prasad J. (2008) Bioactive Components of milk: Probiotics, immunomodulation and health benefits, in *Advances in Experimental Medicine and Biology*, ed by Bosze Z. Springer, New York USA, pp. 423-454). Большинство пробиотических микроорганизмов относятся к родам *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*; однако другие бактерии и некоторые дрожжи также могут обладать пробиотическими свойствами. Лактобациллы обычно описывают как грамположительные, неспорообразующие и безжгутиковые палочки или коккбациллы, аэротолерантные, прихотливые, кислотоустойчивые и строго ферментативные. Коммерческий интерес к функциональным продуктам, содержащим пробиотики, соответствует возрастающему изучению их роли в пищеварительном тракте (Figuroa-González I., Quijano G., Ramirez G., Cruz-Guerrero A (2011). Probiotics and Prebiotics -perspectives and challenges. *J Sci Food Agric* 91: 1341-1348). Некоторые пробиотики были раскрыты в предварительном исследовании возможного лечения различных форм гастроэнтерита (Longstreth G.F., Thompson W.G., Chey W.D., Houghton L.A., Mearin F., Spiller R.C.: Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006, 130(5): 1480-1491). Синдром раздраженного кишечника (СРК), распространенное функциональное нарушение со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), характеризуется болью или дискомфортом в животе, диареей, запором, вздутием живота и метеоризмом, которые связаны с изменениями частоты и формы стула, и могут заметно понижать качество жизни пациента (King C.K., Glass R., Bresee J.S., Duggan C. (November 2003). Managing acute gastroenteritis among children: oral rehydration, maintenance, and nutritional therapy. *MMWR Recomm Rep* 52 (RR-16): 1-16, Vasiljevic T., Shah N.P. (2008). Probiotics -From Metchnikoff to bioactives. *Int Dairy J* 18: 714-728 и Tuohy K.M., Probert H.M., Smejkal C.W., Gibson G.R. (2003) Using probiotics and prebiotics to improve gut health. *Drug Discov Today* 8: 692-699). Введение пробиотиков, предотвращение инвазии плотных контактов или модуляция состава и/или активности кишечной микробиоты могут привести к облегчению симптомов СРК или поддержанию ремиссии клинических симптомов (Santosa S., Farnworth E., Jones P. (2006). Probiotics and Their Potential Health Claims. *Nutr Rev* 64: 265-274). Важно отметить, что преимущества, обеспечиваемые пробиотиками для здоровья, штаммоспецифичны, но не видо- или родоспецифичны. Таким образом, никакие пробиотические штаммы не обеспечат всех предлагаемых преимуществ, ни даже штаммы одного и того же вида, и не все штаммы одного и того же вида будут эффективны против определенных здоровых условий (Figuroa-González I., Quijano G., Ramirez G., Cruz-Guerrero A. (2011). Probiotics and Prebiotics -perspectives and challenges. *J Sci Food Agric* 91: 1341-1348).

Основной целью настоящего изобретения является раскрытие способа терапевтического лечения синдрома раздраженного кишечника с преобладанием диареи у людей, включающего пероральное введение *Bacillus coagulans* SBC37-01, МТСС 5856, наряду со стандартным лечением. Настоящее изобретение удовлетворяет заявленной цели и обеспечивает дополнительные соответствующие преимущества повышения терапевтической эффективности для синдрома раздраженного кишечника с применением/включением *Bacillus coagulans* SBC37-01 в стандартный терапевтический режим определенным образом. *Bacillus coagulans* SBC37-01 представляет собой принадлежащий Sami Labs Limited, Bangalore, India и Sabinsa Corporation, NJ, USA штамм, который был депонирован в Коллекции типовых культур и Банке генов микроорганизмов (МТСС), национальном учреждении, созданном и финансируемом совместно Департаментом биотехнологии (DBT) и Советом по научным и промышленным исследованиям (CSIR), правительство Индии. *Bacillus coagulans* SBC37-01 был присвоен номер штамма МТСС 5856 и он демонстрирует 99%-ную генетическую гомологию с известными бактериальными штаммами *Bacillus coagulans* ATCC 31284, *Bacillus coagulans* NBRC 3887 и *Bacillus coagulans* ATCC 7050.

Краткое описание изобретения

Раскрыт способ терапевтического лечения синдрома раздраженного кишечника с преобладанием диареи у людей, включающий пероральное введение *Bacillus coagulans* SBC37-01, МТСС 5856 наряду со стандартным лечением. Иллюстративные примеры, в которых стандартная схема лечения включает Сомпраз D (содержащий домперидона 30 мг и эзомепразола 40 мг) и Метрогил 400 (метронидазола 400 мг) один раз в день, были включены в настоящее описание. Настоящее изобретение обеспечивает преимуще-

ство, заключающееся в повышении терапевтической эффективности для синдрома раздраженного кишечника с применением/включением *Bacillus coagulans* SBC37-01, МТСС 5856 в стандартный терапевтический режим определенным образом.

Другие признаки и преимущества настоящего изобретения станут очевидными из следующего более подробного описания в сочетании с сопровождающими фигурами, которые иллюстрируют, в качестве примера, принцип изобретения.

Краткое описание графических материалов

На фиг. 1 изображена блок-схема процедур исследования.

На фиг. 2 изображена визуальная аналоговая шкала боли в животе.

На фиг. 3 изображено графическое представление оценки дискомфорта в желудочно-кишечном тракте.

На фиг. 4 изображено графическое представление оценки по Бристольской шкале стула.

На фиг. 5 изображено графическое представление общей оценки врача.

На фиг. 6 изображено графическое представление оценки качества жизни при синдроме раздраженного кишечника.

На фиг. 7 изображен график, показывающий среднее значение \pm стандартное отклонение для бактерий *Escherichia coli* в стуле.

Подробное описание изобретения

В наиболее предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу терапевтического лечения синдрома раздраженного кишечника с преобладанием диареи у людей, с впервые диагностированным синдромом раздраженного кишечника от легкой до умеренной степени тяжести или у ранее не получавших лечение пациентов с синдромом раздраженного кишечника от легкой до умеренной степени тяжести, указанный способ включает стадию перорального введения препарата *Bacillus coagulans* SBC37-01, МТСС 5856, содержащего не менее 2 миллиардов спор, по меньшей мере за 30 мин до еды предпочтительно в виде пищевой добавки, утром в течение 90 дней, наряду со стандартным лечением один раз в день, таким образом, что сохраняется временной промежуток в 4 ч между введением указанной пищевой добавки и стандартным лечением, и указанный способ приводит к повышению оцениваемой терапевтической эффективности стандартного лечения посредством облегчения симптомов, связанных с синдромом раздраженного кишечника (СРК). Сомпраз D (содержащий домперидона 30 мг и эзомерпазола 40 мг) и Метрогил 400 (метронидазола 400 мг) в качестве стандартной терапевтической схемы лечения синдрома раздраженного кишечника включены и обсуждаются в иллюстративном примере, изложенном ниже.

Следующий пример включен в настоящее описание в качестве иллюстративных примеров наиболее предпочтительного варианта осуществления настоящего изобретения.

Пример 1. Цель и обоснование клинического исследования.

Для оценки препаратов, содержащих *Bacillus coagulans* SBC37-01, МТСС 5856 в качестве пищевой добавки, у пациентов, получающих стандартное лечение синдрома раздраженного кишечника с преобладанием диареи.

Этика. Данное исследование проводили в соответствии с руководствами по клиническим исследованиям, разработанным в соответствии с Законом о лекарственных и косметических средствах, Индия, 1940 г., Правилами производства и применения лекарственных и косметических средств, Индия, 1945 г., Этическими руководствами проведения биомедицинских исследований на людях, Индийский совет по медицинским исследованиям (ICMR) 2006 г., принципами, провозглашенными в Хельсинкской декларации (Эдинбург, 2000 г.), и Согласованным трехсторонним руководством Международной конференции по гармонизации в отношении надлежащей клинической практики (GCP).

Информация о субъекте и согласие. Всем субъектам была предоставлена письменная и устная информация об исследовании на понятном языке. Каждый субъект был проинформирован исследователем до начала скрининговой оценки, о назначении данного клинического испытания, включая возможные риски и преимущества, и документально подтвердил процесс получения информированного согласия в медицинской карте субъекта. Каждому субъекту было предоставлено достаточное время для принятия решения об участии в исследовании и все вопросы и уточнения, касающиеся исследования, были разъяснены исследователем.

Отбор субъектов исследования. В данном многоцентровом исследовании субъекты включались в исследование, если ко всем критериям включения было указано "Да", а ко всем критериям исключения "Нет".

Критерии включения.

1. Исследователем в исследование были включены субъекты мужского или женского пола в возрасте от 18 до 55 лет (включительно) с диагностированными нарушениями со стороны желудочно-кишечного тракта и на основе сведений о перенесенных ранее заболеваниях.

2. Выполнение диагностических Римских критериев III для функционального СРК (функциональная диарея). Критерий выполнялся в течение последних 3 месяцев с появления симптомов по меньшей мере за 6 месяцев до постановки диагноза:

а) Периодические боли в животе или дискомфорт (некомфортное ощущение, не определяемое как боль) по меньшей мере 3 дня/месяц за последние 3 месяца, связанные с двумя или более из следующих:

- i) изменение дефекации;
- ii) начало заболевания, связанное с изменением частоты стула;
- iii) начало заболевания, связанное с изменением формы (внешнего вида) стула;

б) периодическое ощущение вздутия живота или видимое вздутие по меньшей мере 3 дня/месяц за последние 3 месяца;

с) жидкий (мягкий) или водянистый стул без боли, возникающий по меньшей мере в 75% случаев стула.

3. Готовность следовать требованиям протокола, о чем свидетельствует письменное информированное согласие.

4. Готовность заполнять дневники субъекта и отвечать на анкеты исследования.

5. Согласие не применять какие-либо другие лекарственные средства (по рецепту и без рецепта), включая витамины и минералы, в ходе данного исследования.

6. Согласие не применять йогурт в ходе данного исследования.

7. Субъекты, чьи химические анализы крови находятся в пределах нормального диапазона или не считаются клинически значимыми, если они выходят за пределы нормального диапазона.

8. Утверждение субъектов о том, что они не принимали антибиотики или другие продукты, чье преимущественное воздействие направлено на ЖКТ, в течение периода до 1 месяца до начала исследования.

Критерии исключения.

1. Достаточные критерии для диагностики функциональной диспепсии или другого функционального нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта.

2. Любые клинически значимые сведения о перенесенных ранее заболеваниях, медицинское заключение или текущее медицинское или психиатрическое состояние, которое, по мнению исследователя, может поставить под угрозу безопасность субъекта, повлиять на достоверность результатов исследования или помешать завершению исследования в соответствии с протоколом.

3. Значимые обнаруженные отклонения, определяемые по исходной истории, физическому осмотру, показаниям жизненно важных функций (артериальное давление, частота пульса, частота дыхания), гематологии, биохимическому анализу крови, анализу мочи.

4. Присутствие сведений или наличие выраженного алкоголизма или злоупотребления алкогольными продуктами за последний год.

5. Участие в клиническом исследовании в течение предшествующих 90 дней.

6. Присутствие сведений о злокачественных новообразованиях или других серьезных заболеваниях.

7. Любое противопоказание к отбору проб крови.

8. Курение или потребление табачных изделий.

9. Донорские кровь или препараты крови за последние 30 дней до введения препарата.

10. Субъекты женского пола в состоянии беременности и кормящие женщины.

Результаты по безопасности и эффективности. Результаты по безопасности получали с помощью 1) физического осмотра и по показаниям жизненно важных функций; 2) оценки сообщений о нежелательных явлениях, если таковые имелись; 3) оценки любых отклонений лабораторных показателей по сравнению с базовыми показателями. Первичные результаты эффективности получали с помощью 1) самооценки боли в животе, измеренной по 10 бальной визуальной аналоговой шкале (VAS); 2) анкеты по оценке дискомфорта со стороны желудочно-кишечного тракта для определения степени вздутия живота; 3) разницы в средней частоте стула в течение 11-12 недель периода лечения и согласованности с помощью субъективной оценки с применением Бристольской шкалы стула. Вторичные результаты эффективности получали с помощью 1) общей оценки врача; 2) оценки качества жизни при синдроме раздраженного кишечника; 3) количества патогенных бактерий в стуле. Субъекты каждую неделю регистрировали частоту и форму стула, неотложные позывы, вздутие живота, боль в животе и общую удовлетворенность контролем над СРК.

Дизайн и методология исследования. Это было рандомизированное двойное слепое параллельное исследование с контролем плацебо для оценки безопасности и эффективности *Vacillus coagulans* SBC37-01, МТСС 5856, принимаемых в виде таблеток, у пациентов с синдромом раздраженного кишечника с преобладанием диареи, в течение 90 суток у включенных в исследование субъектов. Скрининговый визит: получали информированное согласие; во время этого визита проводили/изучали и регистрировали демографические данные, сведения о перенесенных ранее заболеваниях, лекарственную историю, физический осмотр, показатели жизненно важных функций, образец крови для лабораторного анализа, образец мочи для теста на беременность. Субъектам предоставляли стерильные контейнеры и рекомендовали собрать соответствующие образцы стула (чтобы устранить пациентов с амебиазом и определить количественное содержание патогенных бактерий). День 0: оценка критериев включения и исключения; подходящие субъекты были включены в исследование во время этого визита. Субъекты получали инструкции об их ежедневной дозе исследуемых добавок. Субъектам был предоставлен план визитов, предусмотрен-

ных исследованием, дневник пациента. Физический осмотр, показатели жизненно важных функций были задокументированы в соответствующих индивидуальных регистрационных картах. Во время данного визита были заполнены и служили затем базовыми значениями визуальная аналоговая шкала (VAS) для оценки боли в животе, анкета по оценке дискомфорта со стороны желудочно-кишечного тракта, Бристольская шкала стула, анкета качества жизни при синдроме раздраженного кишечника. Были даны общие оценки врача. Во время данного визита субъекты были рандомизированы для получения препарата либо плацебо. День 30 и день 60: всем субъектам предоставляли исследуемые добавки в соответствии с кодом рандомизации, субъекты получали инструкции принимать ежедневно таблетки *Bacillus coagulans* SBC37-01, МТСС 5856 или плацебо в дни, не совпадающие с посещением клиники наряду с их стандартным лечением. Субъектам предоставляли исследуемые добавки (таблетки) в соответствии с их кодом рандомизации так, чтобы их хватило до следующего визита. Субъекты записывали данные ежедневного приема пищи в дневнике субъекта. VAS, анкета по оценке дискомфорта со стороны желудочно-кишечного тракта, Бристольская шкала стула, анкета качества жизни при синдроме раздраженного кишечника были оценены и задокументированы. Были даны общие оценки врача. Сообщения о нежелательных явлениях, полученных субъектами, фиксировались персоналом базы исследования в соответствующих индивидуальных регистрационных картах. Сопутствующие лекарственные средства, если таковые имели место, были зарегистрированы. День 90: проводили физический осмотр и записывали показатели жизненно важных функций. VAS, анкета по оценке дискомфорта со стороны желудочно-кишечного тракта, Бристольская шкала стула, анкета качества жизни при синдроме раздраженного кишечника были оценены и задокументированы. Были даны общие оценки врача. Отбор образцов крови для биохимического анализа крови и гематологии проводили и сравнивали с базовыми значениями. Проводили бактериологическое исследование образцов кала для определения количественного содержания патогенных бактерий. Субъекты предоставляли свои дневники и возвращали неиспользованные исследуемые добавки. Сообщения о нежелательных явлениях, полученных субъектами, фиксировались в их соответствующих индивидуальных регистрационных картах. Сопутствующие лекарственные средства, если таковые имелись, были зарегистрированы. День 105 (визит контрольного наблюдения): пациенты были проинформированы о случаях возникновения нежелательных явлений, если таковые имеются, поскольку это его/ее последний визит. Проводили бактериологическое исследование образцов кала для определения количественного содержания патогенных бактерий. Расписание мероприятий представлено в табл.3.

Процедуры исследования. Исследование назначенного продукта *Bacillus coagulans* SBC37-01, МТСС 5856 представляло собой двойное слепое исследование, то есть ни испытуемые, ни сотрудники исследования не знали, какая из групп является группой лечения до завершения исследования. Подходящие субъекты были рандомизированы в соотношении 1:1 (*Bacillus coagulans* SBC37-01, МТСС 5856: плацебо) в произвольном порядке с помощью компьютера в центре спонсора исследования. Каждому участнику был назначен 6-значный код рандомизации, и соответствующий персонал базы исследования выдавал исследуемые добавки в соответствии со списком кодов рандомизации, который им был предоставлен спонсором исследования. Персонал клинической базы исследования и участники исследования оставались в слепом режиме в отношении получаемого лечения на протяжении всего исследования. Двойное ослепление осуществлялось независимым закрытием данных о наборах дозирования. В исследование были включены пациенты с впервые диагностированным или ранее не получавшие лечение пациенты с синдромом раздраженного кишечника от легкой до умеренной степени тяжести, которые не были подвергнуты никакому другому лечению в течение последних 3 месяцев. Сомпраз D (содержащий домперидона 30 мг и эзомепразола 40 мг) и Метрогил 400 (метронидазола 400 мг) один раз в день, считали стандартной схемой лечения СРК с преобладанием диареи, исследователями трех клинических баз для всех субъектов исследования. Кроме того, субъектов просили самостоятельно принимать одну таблетку в день (либо *Bacillus coagulans* МТСС 5856, либо плацебо) по меньшей мере за 30 мин до еды, предпочтительно утром в качестве пищевой добавки в течение 90 дней. При условии, что разрыв между приемом пищевой добавки и стандартных лекарственных средств лечения СРК с преобладанием диареи составляет по меньшей мере 4 ч. Субъекты применяли данный продукт в амбулаторных условиях и должны были вернуться для клинической оценки на день 30, день 60, день 90 и день 105. Период дозирования составлял 90 дней. Соответствие исследуемого лекарственного средства проверяли при каждом визите. Это осуществляли путем проверки возвращенного лекарственного средства. Все учетные записи включали в папку исследователя. Пациентам было дано указание не применять какой-либо йогурт во время исследования. Пациенты регистрировали ежедневное потребление пищи в дневниках пациентов, предоставленных им во время первого визита. То же самое исследователи проверяли и контролировали при последующих визитах. В течение периода исследования промежуточный анализ не проводили. Соответствующие лаборатории больниц использовали для получения всех оценок, относящихся к этому исследованию. Наблюдатели клинических исследований, независимые от сотрудников исследования, отслеживали ход всех проведенных клинических исследований и обеспечивали соблюдение протокола во всех аспектах. Сбор данных в ходе данного клинического исследования и статистический анализ выполнялись отдельными функциональными группами и независимым специалистом по статистике соответственно.

Статистический анализ. Поскольку настоящее исследование является экспериментальным, не осуществляли никакого формального расчета размера выборки. Базовые значения VAS, анкеты по оценке дискомфорта со стороны желудочно-кишечного тракта, Бристольской шкалы стула, общей оценки врача, анкеты качества жизни при синдроме раздраженного кишечника сравнивали с таковыми в конце визита, предусмотренного исследованием, с применением соответствующих статистических инструментов. Для анализа данных применяли программное обеспечение статистического анализа (SAS) версии 9.2. Парный t-критерий, ковариационный анализ (ANCOVA) и критерий Уилкоксона для связанных выборок применяли для определения подходящих переменных набора данных для достижения наилучшего статистического заключения между получающей *Bacillus coagulans* SBC37-01, МТСС 5856 и получающей плацебо группами. Базовые характеристики суммировали в виде средних значений и стандартных отклонений для непрерывных переменных и в виде частот и процентов для категориальных переменных. Для эффективной оценки субъектов, данные которых не были доступны на последнем/заключительном визите, применяли метод последнего наблюдения (LOCF).

Результаты. При скрининге средний возраст всех включенных в исследование субъектов составил 35,5 лет, тогда как он составил $35,8 \pm 10,91$ (среднее значение \pm стандартное отклонение), среднее значение роста составило 163,0 см ($163,8 \pm 7,67$), среднее значение массы составило 63,0 кг ($65,3 \pm 10,11$). Средний показатель ИМТ составил $24,1 \text{ кг/м}^2$ ($24,4 \pm 3,06$) у 17 мужчин (47,22%) и 19 женщин (52,78%), включенных в исследование. В то время как 34 субъекта (94,44%) не потребляли табак или табачные изделия, 35 (97,22%) не потребляли алкоголь. Статистически значимых изменений массы тела и ИМТ от базового уровня до четвертого визита 4 (табл. 2) или между группами лечения не наблюдали. Все оценки безопасности и эффективности проводили во время различных визитов, предусмотренных исследованием, в соответствии с расписанием мероприятий (табл. 3), и поскольку амебиоз и СРК с преобладанием диареи обладают общими клиническими симптомами, в табл. 4 показано, что пациенты, включенные в исследование, не страдали от амебиоза (как часть критериев исключения), следовательно, в данное исследование включены только пациенты с СРК.

(А) Безопасность. Клинически значимых отклонений в лабораторных показателях не выявили, и статистически значимых изменений в показателях жизненно важных функций (табл. 6) не наблюдали со времени исходного визита до заключительного визита. В течение всего периода исследования зарегистрировали один случай нежелательного явления, который, по мнению исследователя, являлся "несвязанным" с исследуемым продуктом. В данном исследовании не было отмечено серьезных нежелательных явлений или значимых нежелательных явлений.

(В) Эффективность. Различия в оценках эффективности, таких как оценка VAS (фиг. 2), оценка дискомфорта со стороны желудочно-кишечного тракта (фиг. 3), оценка по Бристольской шкале стула (фиг. 4), общая оценка врача (фиг. 5), оценка качества жизни при синдроме раздраженного кишечника (фиг. 6) являлись статистически значимыми ($p < 0,01$) при сравнении между показателями исходного и четвертого визита у группы пациентов, получавших *Bacillus coagulans* SBC37-01, МТСС 5856, при этом различия в оценках эффективности между показателями исходного и четвертого визита у группы пациентов, получавших плацебо, не были статистически значимыми. Изменение в оценках эффективности оказалось значимым ($p < 0,01$) между обеими группами лечения, когда проанализировали их соответствующие показатели четвертого визита.

(С) Другие показатели эффективности. Вздутие живота, рвота, диарея, боль в животе и частота стула являются общими клиническими симптомами СРК, изменение этих тенденций (которые были частью анкеты по оценке дискомфорта со стороны желудочно-кишечного тракта) на протяжении всего периода исследования анализировали как другие показатели эффективности. Значение "р" предполагает, что существует статистически значимое изменение этих симптомов со времени исходного до четвертого визита между группой пациентов активного лечения и группой, принимающей плацебо. Это означает, что пациенты, получавшие *Bacillus coagulans* SBC37-01, МТСС 5856, показали значимое изменение/уменьшение клинических симптомов, таких как вздутие живота, рвота, диарея, боль в животе к концу исследования, включая частоту стула (табл.5).

Обсуждение. Из 36 рандомизированных пациентов 31 завершил исследование. Первый пациент был зарегистрирован 04 марта 2014 г., а последний пациент завершил исследование 28 июля 2014 г. Один субъект прекратил исследование после второго визита, предусмотренного исследованием, а остальные 4 субъекта выбыли из исследования после третьего визита. Соотношение субъектов мужского и женского пола, завершивших все визиты, предусмотренные исследованием, составило 14:17, 3 мужчин и 2 женщины выбыли из исследования. Все они ссылались на личные причины отказа от исследования. При этом анализ в конце исследования показал, что 4 из 5 выбывших субъектов получали плацебо. Данные по 35 субъектам (17 плацебо+18 *Bacillus coagulans* SBC37-01, МТСС 5856) были рассмотрены для анализа эффективности, методом последнего наблюдения. Тогда как для анализа безопасности были рассмотрены данные по 31 субъекту (14 плацебо+17 *Bacillus coagulans* SBC37-01, МТСС 5856). Ни у одного из включенных в исследование субъектов не было отклонений в истории заболевания, кроме как со стороны желудочно-кишечного тракта. Приблизительно у 10 субъектов (27,78%) отмечали более раннюю историю

заболевания, связанную с ЖКТ, которая не влияла на СРК. Во время скринингового визита или во время визитов, предусмотренных исследованием, никаких отклонений в физических показателях не наблюдали. Показатели жизненно важных функций, таких как артериальное давление, частота пульса, частота дыхания и частота сердечных сокращений, были нормальными на скрининговом визите и во время визитов, предусмотренных исследованием. Статистически значимых изменений в показателях жизненно важных функций, наблюдаемых между исходным и четвертым визитом или между группами лечения, не обнаружили (табл. 6).

(А) VAS. Общую шкалу от 0 до 10, начиная от безболезненности и заканчивая мучительной/наихудшей возможной болью, применяли для обозначения тяжести боли пациентами с СРК во время периодов исследования. Сравнительный анализ оценки по визуальной аналоговой шкале показывает, что средняя оценка приблизительно 6,5 на исходном визите для обеих групп лечения продемонстрировала устойчивое снижение и составила 2,94 для группы пациентов активного лечения (*Bacillus coagulans* SBC37-01, МТСС 5856), в то время как в группе пациентов, принимающих плацебо, не наблюдали признаков уменьшения боли со средними значениями 6,44 на заключительном визите.

(В) Оценка дискомфорта со стороны желудочно-кишечного тракта. Для оценки дискомфорта со стороны ЖКТ по шкале от отсутствия (0) до невыносимого (150), для всех субъектов исследования применяли валидированную анкету по оценке дискомфорта со стороны ЖКТ. Все субъекты представляли собой пациентов с СРК от легкой до умеренной степени тяжести, средняя оценка дискомфорта со стороны ЖКТ составляла приблизительно 28,39 и 26,94 между группой, принимающей плацебо, и группой активного лечения соответственно при исходном визите. К концу исследования у пациентов группы активного лечения средняя оценка составила 13,56, что является статистически значимым не только для показателей исходного визита, но и для средних значений у пациентов, принимавших плацебо (30,29), на заключительном визите.

(С) Оценка по Бристольской шкале стула. Указывают согласно типу 1 стула: отдельные жесткие куски, похожие на орехи, с точки зрения консистенции стула; тип 2: колбасовидный, но комковатый; тип 3: колбасовидный или змеевидный с поверхностью, покрытой трещинами; тип 4: колбасовидный или змеевидный с мягкой и гладкой поверхностью; тип 5: форма мягких комочков с четкими краями; тип 6: рыхлые кусочки с рваными краями, мягкий стул; тип 7: водянистый, без твердых кусочков. Средняя оценка по Бристольской шкале стула, сообщенная большинством пациентов, участвовавших в исследовании, на соответствующих базах исследования составила 6,17 (мягкий стул) на исходном визите. Консистенция стула значительно повысилась у пациентов, получавших активное лечение, при этом значимых изменений у группы пациентов, принимавших плацебо, не наблюдали к концу исследования. Данная оценка проводилась исследователем/уполномоченным лицом для субъектов, участвующих в исследовании.

(D) Общая оценка врача. Данная оценка показывает, "насколько хорошо чувствует себя пациент" с оценкой 0, указывающей на очень низкое самочувствие, а 10 - на отличное. На исходном визите средняя оценка составила 3,06 и 3,11 для группы пациентов, получавших плацебо, и группы пациентов активного лечения соответственно. На день 90-й (четвертый визит) показатель достоверно увеличился ($p < 0,01$) для группы пациентов активного лечения без статистически значимого изменения в группе пациентов, получавших плацебо. Таким образом, можно сделать вывод, что, по мнению врачей, на трех клинических базах исследования пациенты, принимавшие *Bacillus coagulans* SBC37-01, МТСС 5856 (активное лечение), чувствовали себя намного лучше по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо.

(Е) Анкета по оценке качества жизни при синдроме раздраженного кишечника. Представляет собой отчет, полученный от пациента, о качестве жизни, разработанный специально для СРК, который может быть применен для оценки влияния СРК и его лечения. Имеет 34 пункта с 5-балльной шкалой. Наивысшая оценка указывает на низкое качество жизни, тогда как низкая оценка указывает на улучшение качества жизни пациентов. Средние значения 49,4 и 48,78 на исходных визитах изменились на 47,24 и 36,67 на заключительном визите между группой пациентов, принимавших плацебо, и группой пациентов, получавших активное лечение соответственно. Было обнаружено, что качество жизни было лучше у пациентов группы активного лечения. Поскольку данный продукт предназначен для ЖКТ, особое внимание было уделено нескольким клиническим симптомам, и не было обнаружено никаких связанных с исследуемым продуктом (*Bacillus coagulans* SBC37-01, МТСС 5856) нежелательных явлений, таких как рвота, диарея и боль в животе в течение всего периода исследования.

(F) Другие дополнительные выполненные оценки представляли собой количественный анализ патогенных бактерий из образцов стула субъектов на различных визитах. Во время скринингового визита было зарегистрировано, что в стуле 13 больных находились патогенные бактерии, такие как *Citrobacter*, *Enterobacter*, *E.coli* (суммарно 36,11%), и число оставалось таким же к концу исследования в обеих группах лечения. Никаких изменений не наблюдалось между группой, принимающей плацебо, и группой лечения относительно *E.coli* при анализе показателей от различных визитов, предусмотренных исследованием (фиг. 7).

Выводы. Пациенты с СРК, получавшие *Bacillus coagulans* SBC37-01, МТСС 5856, сообщили о значительном изменении/уменьшении клинических симптомов, таких как вздутие живота, рвота, диарея,

боль в животе и частота стула к концу исследования. Наряду со стандартным лечением, Сомпраз D (содержащий домперидона 30 мг и эзомепразола 40 мг) и Метрогил 400 (метронидазола 400 мг) один раз в день, полученным всеми пациентами с СРК с преобладанием диареи, участвующими в исследовании (как группа, получавшая плацебо, так и группа активного лечения), пациенты, получавшие *Bacillus coagulans* SBC37-01, МТСС 5856, продемонстрировали статистически значимую эффективность ($p < 0,01$) в отношении лечения СРК по сравнению с группой пациентов, получавших плацебо. Было зарегистрировано только одно нежелательное явление (НЯ) на трех клинических базах исследования из 36 зарегистрированных пациентов. Единичное НЯ было признано "несвязанным" с исследуемым продуктом. При отсутствии отклонений в лабораторных показателях, изменений показателей жизненно важных функций со времени исходного визита до четвертого визита и без статистических различий ($p > 0,05$) между обеими группами лечения можно утверждать, что *Bacillus coagulans* SBC37-01, МТСС 5856, в качестве пищевой добавки являются безопасными для потребления человеком. Данный препарат продемонстрировал хорошую эффективность для пациентов с СРК, выражающуюся в смягчении его клинических симптомов.

Таблица 1

Демографические данные субъектов

	Общая величина
Возраст (годы)	
N	36
Среднее значение \pm стандартное отклонение	35,8 \pm 10,91
Срединное значение	35,5
Рост (см)	
N	36
Среднее значение \pm стандартное отклонение	163,8 \pm 7,67
Срединное значение	163,0
Масса (кг)	
N	36
Среднее значение \pm стандартное отклонение	65,3 \pm 10,11
Срединное значение	63,0
Индекс массы тела (кг/м ²)	
N	36
Среднее значение \pm стандартное отклонение	24,4 \pm 3,06
Срединное значение	24,1
Пол [n (%)]	
Мужчины	17 (47,22)
Женщины	19 (52,78)
Табакорение [n (%)]	
Не курящие	34 (94,44)
	Общая величина
Ранее курящие	2 (5,56)
Потребление алкоголя [n (%)]	
Не пьющие	35 (97,22)
Ранее пьющие	1 (2,78)

Таблица 2

Изменение массы тела и ИМТ со времени исходного визита до четвертого визита

Показатель	Продукт	Исходный визит	Визит 4	Изменение	p-значение *
Масса (кг)	Плацебо	68,2	71,3	0,43	0,4346
	Bacillus coagulans SBC37-01, МГСС 5856	62,3	62,6	1,06	0,1319
Индекс массы тела (кг/м ²)	Плацебо	24,9	25,1	-0,13	0,5385
	Bacillus coagulans SBC37-01, МГСС 5856	24,0	23,9	0,03	0,8648

* - p-значение оценивают парным t-критерием,

Таблица 3

Расписание мероприятий

Процедуры	Скрининговый визит	Визит 1 (День 0)	Визит 2 (День 30)	Визит 3 (День 60)	Визит 4 (День 90)	Контрольное наблюдение (По меньшей мере 15 дней после последнего визита)
Информированное согласие	X					
Сведения о перенесенных заболеваниях	X					
Физический осмотр	X	X	X	X	X	
Демографические данные ^a		X	X	X	X	
Жизненно важные функции ^b	X	X	X	X	X	
Общий анализ крови	X				X	
Биохимический анализ крови	X				X	
Анализ стула	X				X	X
Тест мочи на беременность ^c	X					
Рандомизация		X				
IP выдача и дозирование		X	X	X		
Оценка VAS		X	X	X	X	
Анкета по оценке дискомфорта со стороны желудочно-кишечного тракта		X	X	X	X	

Оценка по Бристольской шкале стула		X	X	X	X	
Общая оценка врача		X	X	X		
Анкета по оценке качества жизни при синдроме раздраженного кишечника		X	X	X	X	
Нежелательные явления		X	X	X	X	X
Сопутствующие лекарственные средства	X	X	X	X	X	X

^a - возраст, рост, вес и ИМТ. Возраст только на скрининговом визите;

^b - показатели жизненно важных функций на скрининговом визите, день 0, день 30, день 60 и день 90;

^c - тест мочи на беременность на скрининговом визите и досрочное завершение при необходимости.

Таблица 4

Тест на амебиаз

Визит	Тест на амебиаз	Лечение		
		ХАХА01 п (%)	ХАХА02 п (%)	Суммарно п (%)
Визит 0 (Скрининговый)	Отрицательный	18 (100,0)	18 (100,0)	36 (100,0)
Визит 4	Отрицательный	14 (100,0)	17 (100,0)	31 (100,0)
Визит 5 (Контрольное наблюдение)	Отрицательный	14 (100,0)	17 (100,0)	31 (100,0)

Таблица 5
Другие показатели эффективности из анкеты по оценке дискомфорта со стороны желудочно-кишечного тракта

Показатель	Визит	
		р-значение группа Активного лечения в сравнении с группой Плацебо
Вздутие живота	Визит 1	0,8400
	Визит 2	0,6544
	Визит 3	0,3196
	Визит 4	0,0135*
Рвота	Визит 1	0,7193
	Визит 2	0,2650
	Визит 3	0,0718
	Визит 4	0,0129*
Диарея	Визит 1	0,8071
	Визит 2	0,7136
	Визит 3	0,3321
	Визит 4	0,0514*
Боль в животе	Визит 1	0,6549
	Визит 2	0,7384
	Визит 3	0,3914
	Визит 4	0,0153*
Частота стула	Визит 1	0,7136
	Визит 2	0,0511*
	Визит 3	0,0014*
	Визит 4	0,0012*

* - р-значения статистически значимы между группой активного лечения и группой плацебо только на четвертом визите по всем показателям, за исключением частоты стула, когда статистически значимое различие наблюдали со второго визита.

Таблица 6
Изменение показателей жизненно важных функций со времени исходного визита до четвертого визита

Жизненно важные показатели	Продукт	Исходный визит	Визит 4	Изменение	Р-значение*
Систолическое артериальное давление (мм рт.ст.)	Плацебо	125,1	120,0	-5,1	0,0072*
	Bacillus coagulans SBC37-01, МТСС 5856	124,2	120,9	-3,3	0,1923
Диастолическое артериальное давление (мм рт.ст.)	Плацебо	79,1	79,3	-0,2	0,5117
	Bacillus coagulans SBC37-01, МТСС 5856	78,0	77,1	-0,9	0,3170
Частота пульса (Ударов в минуту)	Плацебо	78,1	79,8	1,7	0,5682
	Bacillus coagulans SBC37-01, МТСС 5856	76,8	76,4	-0,4	0,6875
Частота сердечных сокращений (Ударов в минуту)	Плацебо	72,8	77,4	4,9	0,2817

	Bacillus coagulans SBC37-01, МТСС 5856	73,6	71,0	-2,6	0,4834
Частота дыхания (Вдохов в минуту)	Плацебо	16,9	17,1	0,2	0,2123
	Bacillus coagulans SBC37-01, МТСС 5856	16,7	16,8	0,1	0,4220

* - р-значение оценивают парным t-критерием.

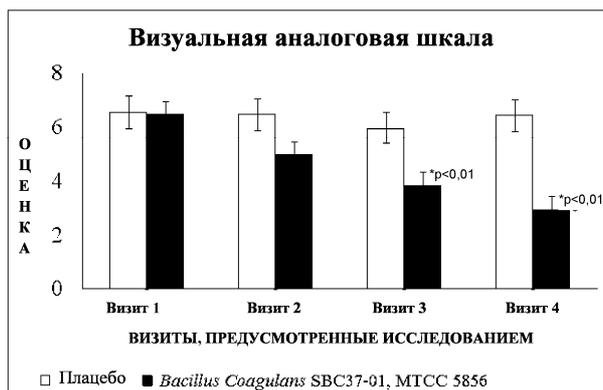
Хотя изобретение было описано со ссылкой на предпочтительный вариант осуществления, специалистам в данной области техники должно быть понятно, что изобретение не ограничивается этим. Скорее объем изобретения должен интерпретироваться только в сочетании с прилагаемой формулой изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

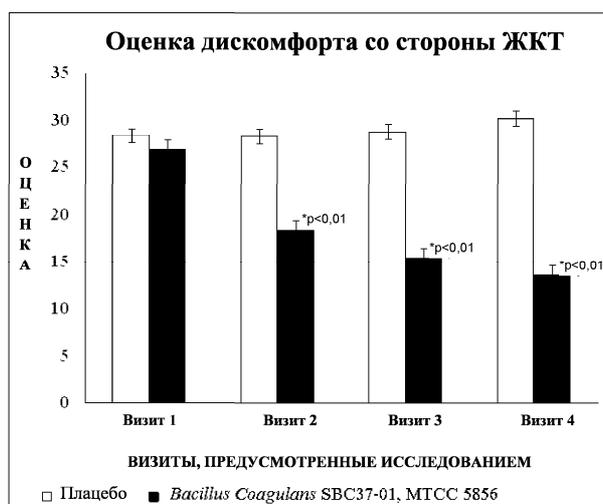
Способ терапевтического лечения синдрома раздраженного кишечника (СРК) от легкой до умеренной степени тяжести с преобладанием диареи у пациента с впервые диагностированным СРК или у пациента, не получавшего лечения по поводу СРК в течение предыдущих 3-х месяцев, заключающийся в том, что в течение 90 дней пациенту вводят пищевую добавку, содержащую штамм *Bacillus coagulans* SBC37-01, в количестве не менее 2×10^9 спор, причем добавку вводят один раз в день утром по меньшей мере за 30 мин до еды наряду со стандартным лечением СРК, сохраняя временной промежуток в 4 ч между введением указанной пищевой добавки и препаратов стандартного лечения СРК.



Фиг. 1



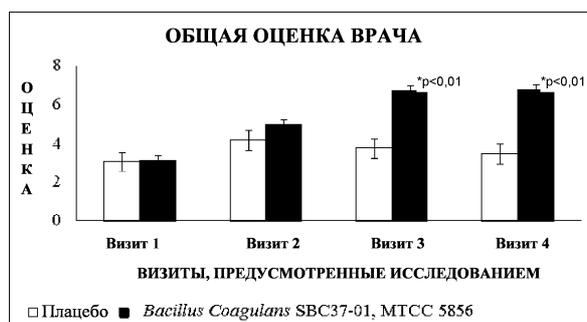
Фиг. 2



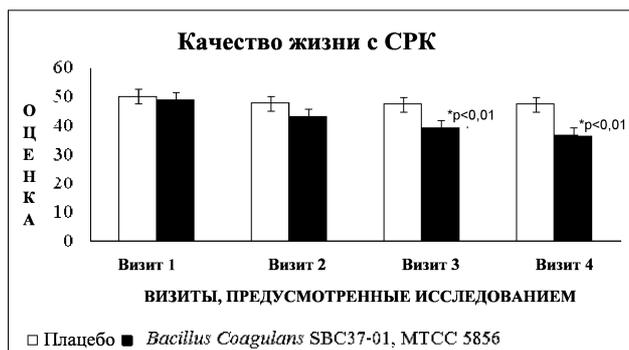
Фиг. 3



Фиг. 4

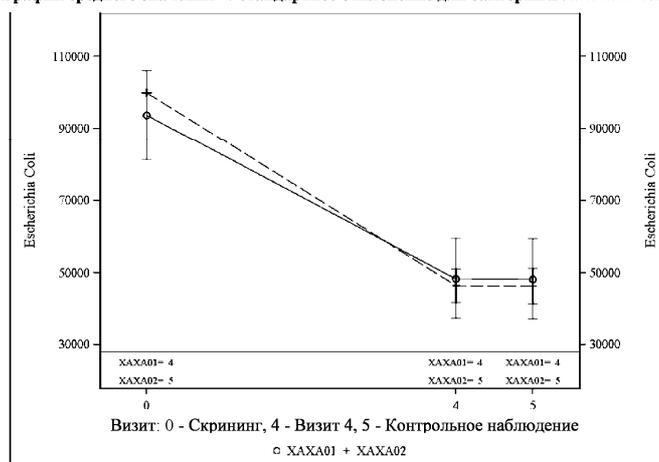


Фиг. 5



Фиг. 6

График среднего значения +/- стандартное отклонение для бактерий *Escherichia coli*



Фиг. 7



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2