

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202390904** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2023.07.11

(22) Дата подачи заявки
2021.10.27

(51) Int. Cl. *A23L 33/105* (2016.01)
A23L 33/125 (2016.01)
A23L 33/135 (2016.01)
A61K 31/7004 (2006.01)
A61K 35/747 (2015.01)
A61K 36/45 (2006.01)
A61P 13/00 (2006.01)

(54) **ПРИМЕНЕНИЕ КОМБИНАЦИИ МОЛОЧНОКИСЛЫХ БАКТЕРИЙ С
ПРОБИОТИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ, ЭКСТРАКТА КЛЮКВЫ И D-МАННОЗЫ ДЛЯ
ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ ПОСТКОИТАЛЬНОГО ЦИСТИТА**

(31) **102020000026518**

(32) **2020.11.06**

(33) **IT**

(86) **PCT/EP2021/079770**

(87) **WO 2022/096336 2022.05.12**

(71) Заявитель:

МОНТЕФАРМАКО ОТК С.П.А. (IT)

(72) Изобретатель:

Коломбо Стефано, Поркетти Анна (IT)

(74) Представитель:

Нилова М.И. (RU)

(57) Описано применение комбинации молочнокислых бактерий с пробиотическим действием, в частности *Lactobacillus rarasensei* LC11, экстракта клюквы и D-маннозы для предотвращения посткоитального цистита.

A1

202390904

202390904

A1

ПРИМЕНЕНИЕ КОМБИНАЦИИ МОЛОЧНОКИСЛЫХ БАКТЕРИЙ С
ПРОБИОТИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ, ЭКСТРАКТА КЛЮКВЫ И D-МАННОЗЫ ДЛЯ
ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ ПОСТКОИТАЛЬНОГО ЦИСТИТА

5 ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к применению комбинации молочнокислых бактерий с пробиотическим действием, экстракта клюквы и D-маннозы для предотвращения посткоитального цистита.

10 Подсчитано, что в течение своей жизни по меньшей мере 30–40 % женщин хотя бы раз страдали от эпизода инфекции мочевыводящих путей (ИМП).

Инфекция мочевыводящих путей определяется как рецидивирующая при возникновении двух или более эпизодов неосложненной инфекции нижних мочевыводящих путей за последние 6 месяцев или большего числа эпизодов за последний год (у 20–30 % женщин после первого эпизода).

15 Следующие факторы делают женщин более уязвимыми к рецидивирующим ИМП:

анатомические факторы: относительно малая длина уретры и
расположение выходного отверстия уретры в вестибулярном ложе;
половой акт;
20 гипозэстрогения.

Посткоитальный цистит представляет собой частную форму цистита из-за посттравматической причины развития бактериальной суперинфекции.

Фактически, посткоитальные ИМП у женщин обычно проявляются через 24–72 часа после полового акта и составляют до 60 % рецидивирующих форм.

25 Основным патофизиологическим фактором является механическая травма уретры и/или мочевого пузыря, вероятность которой повышена в случае сухости влагалища (риск выше в 4 раза) и/или гипертонуса мышц тазового дна (риск выше в 7 раз). Проникающая боль является наиболее мощным фактором, подавляющим рефлекторное выделение вагинального секрета и прилив крови
30 к половым органам, которые связаны с половым возбуждением. Уретра окружена плотной сетью кровеносных сосудов, которые переполняются кровью при возбуждении, образуя амортизирующую оболочку, своеобразную «подушку безопасности», которая защищает уретру и треугольник мочевого пузыря от механической травмы, вызванной половым актом, особенно если он

продолжительный. Возможность травмы еще выше, если вход во влагалище является субстенотическим из-за гипертонуса мышц тазового дна, что дополнительно усугубляется (вестибулярной) гиперчувствительностью преддверия влагалища (вестибулодинией).

5 На сегодняшний день предотвращение посткоитального цистита представлено антибиотикопрофилактикой. Посткоитальное лечение включает в себя прием антибиотика в течение 2 часов после полового акта. Хотя в целом прием антибиотиков эффективен, он имеет несколько недостатков, связанных с
10 возможными аллергическими реакциями и развитием резистентности (Shawn Dason *et al.*, Guidelines for the diagnosis and management of recurrent urinary tract infection in women, CUAJ, October 2011, volume 5, issue 5).

Следовательно, существует потребность в неантибиотической терапии для предотвращения посткоитального цистита.

15 Авторы настоящего изобретения обнаружили, что комбинация молочнокислых бактерий с пробиотическим действием, экстракта клюквы и D-маннозы эффективна в предотвращении посткоитального цистита.

Таким образом, настоящее изобретение относится к комбинации молочнокислых бактерий с пробиотическим действием, экстракта клюквы и D-маннозы для применения для предотвращения посткоитального цистита.

20 В частности, предпочтительным является применение *Lactobacillus paracasei LC11* в качестве молочнокислых бактерий с пробиотическим действием.

Еще более предпочтительным является применение комбинации *Lactobacillus paracasei LC11* — 1 млрд КОЕ, экстракта клюквы в количестве,
25 соответствующем содержанию проантоцианидина 36 мг (согласно Европейской фармакопее 6.0, 1/2008: 1220), и D-маннозы — 1000 мг.

Комбинация эффективна в предотвращении посткоитального цистита благодаря синергетическому действию ее компонентов. В частности, действие пробиотиков на основе лактобактерий состоит в восстановлении баланса при
30 вагинальном дисбактериозе, в то время как D-манноза и экстракт клюквы действуют путем предотвращения адгезии уропатогенных микроорганизмов в мочевом пузыре и укрепления так называемой «выстилки мочевого пузыря», уротелиального барьера, характеризующегося присутствием глюкозамингликанов и протеогликанов. Выстилка мочевого пузыря является

первой линией защиты стенки мочевого пузыря, нейтрализующей токсичные соединения, ингибирующей прохождение малых молекул и подавляющей адгезию уропатогенов.

5 В особенно предпочтительном практическом варианте осуществления настоящего изобретения комбинация, применяемая для предотвращения посткоитального цистита, представляет собой добавку, продаваемую под названием LACTOFLORENE® CIST, которая содержит комбинацию *Lactobacillus paracasei LC11*, экстракта клюквы и D-маннозы в подходящей смеси с мальтодекстрином, сорбитолом, антислеживающим агентом, 10 диоксидом кремния, сукралозой, лимонной кислотой, вкусоароматическими агентами и красителями.

Важно отметить, что LACTOFLORENE® CIST уже известен в качестве адъюванта при антибиотикотерапии в лечении ИМП.

15 Такое применение адъюванта никоим образом не предполагает, и даже делает еще более удивительной, профилактическую эффективность комбинации молочнокислых бактерий с пробиотическим действием, экстракта клюквы и D-маннозы в предотвращении посткоитального цистита.

В предпочтительном варианте осуществления комбинацию молочнокислых бактерий с пробиотическим действием, экстракта клюквы и D-маннозы вводят 20 пациентам, страдающим посткоитальным циститом, после лечения антибиотиками острой фазы нарушения. Комбинацию вводят перорально в течение по меньшей мере трех месяцев для предотвращения рецидива посткоитальной инфекции мочевыводящих путей.

25 Предпочтительной дозой является комбинация *Lactobacillus paracasei LC11* — 1 млрд КОЕ, экстракта клюквы в количестве, соответствующем содержанию проантоцианидина 36 мг, и D-маннозы — 1000 мг, что соответствует содержанию пакетика LACTOFLORENE® CIST, прием — 10 дней в месяц в течение по меньшей мере трех месяцев.

30 Для предотвращения рецидива посткоитальной инфекции мочевыводящих путей также может быть полезно придерживаться диеты, богатой клетчаткой, и употреблять достаточное количество жидкостей для обеспечения нормальной функции кишечника, а также выполнять соответствующие физические упражнения для тренировки мышц тазового дна.

Хотя применение согласно настоящему изобретению относится к предотвращению посткоитальных инфекций мочевыводящих путей, предполагается, что комбинацию молочнокислых бактерий с пробиотическим действием, экстракта клюквы и D-маннозы также можно применять в качестве адъюванта при антибиотикотерапии посткоитального цистита.

5

Чтобы продемонстрировать клиническую эффективность комбинации молочнокислых бактерий с пробиотическим действием, экстракта клюквы и D-маннозы в предотвращении посткоитального цистита, препарат LACTOFLORENE® CIST давали пациентам в возрасте 18–30 лет с диагнозом посткоитальный цистит.

10

Пример клинического случая описан ниже.

Клинический случай 1

Пациентка А., 27 лет, с жалобами на наличие в течение 12 часов:

- дизурии (жжение при мочеиспускании);

15

- странгурии (болезненное и прерывистое мочеиспускание);

- поллакиурии (высокая частота мочеиспускания);

- императивных позывов к мочеиспусканию;

- тазовой боли с персистирующей тяжестью в надлобковой области после мочеиспускания.

20

Жалобы появились примерно через 48 часов после полового акта.

Анамнез. Пациентка А. не имеет значимых семейных проблем, не курит, не употребляет алкоголь, отрицает наличие аллергии на лекарственные препараты или вещества и имеет склонность к запорам. Она жалуется на нерегулярное появление болей в животе и вздутие живота после обильного употребления молока и молочных продуктов, при отсутствии лабораторных анализов, подтвердивших непереносимость лактозы.

25

Менструальный цикл регулярный благодаря приему эстроген-прогестинового противозачаточного средства (этинилэстрадиол 20 мкг + дроспиренон 3 мг) в течение примерно 2 лет; пациентка не рожала.

30

Она сообщает о по меньшей мере 3 эпизодах инфекций нижних мочевыводящих путей (ИМП) за последние 6 месяцев, подтвержденных в случае 2 эпизодов анализом с посевом мочи. Она также жалуется на наличие в течение примерно 6 месяцев боли при проникновении во время полового акта с ощущением сухости влагалища.

Объективное обследование и клиническое ведение. Общее объективное обследование отклонений не выявило (артериальное давление 120/70 мм рт. ст., температура 36,5 °С), в частности, отсутствует боль в поясничной области (результат обследования по Jordan отрицательный).

5 Пальпация живота показывает небольшую болезненность в надлобковой области. Объективное гинекологическое обследование показывает нормальное состояние наружных половых органов за исключением незначительного истончения слизистой оболочки преддверия влагалища с признаками сухости. Наблюдаются гипертонус с незначительной болезненностью при пальпации пучков лобково-копчиковой мышцы и выраженная болезненность при надавливании на треугольник мочевого пузыря в интравагинальной области. Матка и придатки, по-видимому, в норме, что подтверждено трансвагинальным ультразвуковым обследованием, выполненным впоследствии.

10 Назначен анализ мочи + посев мочи, который демонстрирует положительный результат исследования на присутствие *E. coli* в высокой концентрации.

15 Диагностика и терапевтическое ведение.

У пациентки А. диагностирована острая ИМП в контексте рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей.

20 Назначено лечение цiproфлоксацином 500 мг, по 1 таблетке каждые 12 часов в течение 5 дней, как указано в антибиотикограмме, и установлена следующая программа терапии для предотвращения рецидивов:

- LACTOFLORENE ® CIST: 1 пакетик — 10 дней в месяц в течение 3 месяцев;
- обеспечение нормальной функции кишечника (например, клетчатка, гидратация);

25 - тренировка мышц тазового дна.

У пациентки А. не было рецидивов посткоитальной инфекции мочевыводящих путей в течение всего периода лечения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

- 1) Комбинация молочнокислых бактерий с пробиотическим действием, экстракта клюквы и D-маннозы для применения для предотвращения посткоитального цистита.
5
- 2) Комбинация по п. 1, отличающаяся тем, что молочнокислые бактерии с пробиотическим действием представляют собой *Lactobacillus paracasei LC11*.
- 3) Комбинация по п. 1 или 2, состоящая из *Lactobacillus paracasei LC11* — 1 млрд КОЕ, экстракта клюквы в количестве, соответствующем содержанию проантоцианидина 36 мг, и D-маннозы — 1000 мг.
10
- 4) Комбинация по любому из пп. 1–3 в смеси с мальтодекстрином, сорбитолом, антислеживающим агентом, диоксидом кремния, сукралозой, лимонной кислотой, вкусоароматическими агентами и красителями.
15
- 5) Комбинация по любому из предшествующих пунктов для перорального введения в течение по меньшей мере 3 месяцев.