



(12) **Oversettelse av  
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2415475 B1**

**NORGE**

(19) NO  
(51) Int Cl.

**A61K 45/06 (2006.01)**  
**A61K 31/047 (2006.01)**  
**A61K 31/4439 (2006.01)**  
**A61K 31/7016 (2006.01)**  
**A61K 31/702 (2006.01)**  
**A61K 31/715 (2006.01)**  
**A61K 31/732 (2006.01)**  
**A61K 31/733 (2006.01)**

**Patentstyret**

---

|      |                                                                               |                                                                                                                   |
|------|-------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (21) | Oversettelse publisert                                                        | 2015.03.16                                                                                                        |
| (80) | Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet | 2014.12.31                                                                                                        |
| (86) | Europeisk søknadsnr                                                           | 10759105.9                                                                                                        |
| (86) | Europeisk innleveringsdag                                                     | 2010.04.23                                                                                                        |
| (87) | Den europeiske søknadens Publiseringsdato                                     | 2012.02.08                                                                                                        |
| (30) | Prioritet                                                                     | 2009.03.30, RU, 2009111362                                                                                        |
| (84) | Utpekte stater                                                                | AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR<br>HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL<br>PT RO SE SI SK SM TR |
| (73) | Innehaver                                                                     | Dikovskiy, Aleksander Vladimirovich, Ul. Aviatsionnaya 79/3-356, Moscow 123182, RU-Russland                       |
| (72) | Oppfinner                                                                     | DOROZHKO, Oleg Valentinovich, ul. Akademika Millionshchikova 21-15, Moscow 115446, RU-Russland                    |
| (74) | Fullmektig                                                                    | Tandbergs Patentkontor AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge                                                   |

---

|      |                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|------|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (54) | Benevnelse            | <b>Farmasøytisk sammensetning som omfatter en protonpumpeinhibitor og et prebiotikum for behandlingen av ulcerøse lesjoner i magesekken og duodenum</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| (56) | Anførte publikasjoner | SIMON P M ET AL: "Inhibition of helicobacter pylori binding to gastrointestinal epithelial cells by sialic acid-containing oligosaccharides", INFECTION AND IMMUNITY, AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY, WASHINGTON; US, vol. 65, no. 2, 1 January 1997 (1997-01-01), pages 750-757, XP002972942, ISSN: 0019-9567<br>WO-A1-94/03184<br>WO-A1-94/18986<br>WO-A1-98/23272<br>WO-A1-2004/093875<br>WO-A1-2007/117175<br>RU-C1- 2 325 187<br>RU-C2- 2 184 558<br>US-A- 5 514 660<br>US-A1- 2004 018 085<br>US-A1- 2004 180 850 |

### Område for oppfinnelsen

Oppfinnelsen omhandler medisin og farmakologi, mer spesielt et medisinsk produkt - farmasøytisk sammensetning for behandling av mage- og duodenalsår.

Mage- og duodenalsår er en kronisk tilbakevendende sykdom definert som slimhinneerosjoner i magesekken og duodenum. Sykdommen omhandler de vanligste lesjoner i organer i gastrointestinalkanalen. I henhold til det epidemiologiske bevis har så mange som 8-10 % av den voksne befolkningen i verden magesår. Mindre enn 1 % av barnebefolkningen har magesår. Unge og middelaldrende mennesker har oftere magesår. Forhold av magesår til duodenalsår er 1 til 4, og duodenalsår blir observert hovedsakelig ved ung alder, for middelaldrende og eldre – øker frekvensen av magesår. Duodenalsår blir observert betydelig oftere hos menn.

Klargjøring av en rolle av *Helicobacter pylori* i magesårutvikling tillot for første gang definitivt ikke bare å snakke om en patogenese, men også om en sykdomsetiologi. Det epidemiologiske bevis oppnådd i de ulike landene viser at i 100 % av tilfeller av duodenalsår blir det avslørt forbindelse mellom sykdommen og *Helicobacter*-infeksjon.

I henhold til den moderne kunnskapen uavhengig av sykdomsstadium (eksaserbasjon eller remisjon) er det krevet et forløp av bekjempelsesterapi med bakteriedrepende midler for hver pasient hvis *Helicobacter pylori* stamme blir isolert fra pasienten. I overveldende majoritet av tilfellene blir bekjempelse oppfylt i et stadium av magesåreksaserbasjonen når endoskopisk deteksjon av ulcer er ledsaget av bekreftelse av *H. pylori* i slimhinnen av magesekken (ved morfologisk eller urease-metode).

Siste års alvorlige problemer relatert til økende antibakteriell resistens av *Helicobacter pylori* stammer, fremfor alt mot metronidazol (mer enn i 30 % av tilfeller) og clarithromycin (mer enn i 10 % av tilfeller) ble detektert når en utfører bekjempelsesterapi. Fra det praktiske aspektet, betyr det grunnleggende reduksjon av bekjempelseeffektivitet når en anvender regime som inkluderte de spesifiserte antibakterielle legemiddelproduktene. Så, for eksempel, i tilfellet av resistens av *H. pylori* til metronidazol avtok effektivitet av regimene inkludert clarithromycin og metronidazol, amoxicillin og metronidazol fra 93 % og 91 % til henholdsvis 76 % og 61 %. Når en anvender regime som inkluderte clarithromycin, avtok bekjempelsesrate til 44-69 % i pasienter med clarithromycin-resistente stammer.

Moderne behandlingsregimer for pasienter med magesår kombinerer antimikrobiell bekjempelsesterapi med antisekretorisk terapi inkludert protonpumpeinhibitor (PPI). For tiden er det kjent to generasjoner PPI. Den første generasjonen av medisinerne (omeprazol, pantoprazol, lansoprazol og rabeprazol) innehar omtrent identisk evne til å undertrykke magesyresekresjon. Protonpumpeinhibitor har den kraftigste effekten blant alle antisekretoriske midler. Dette faktum forklarer den ledende posisjonen av denne klassen av medisinske produkter i behandling av syre-relaterte sykdommer og *H. pylori*-assosierte sykdommer.

Omeprazol er den første medisinen fra gruppen av protonpumpeinhibitorer, syntetisert i 1979 i Sverige (Losec). De siste 10 årene vurderer mange land omeprazol til å være det valgte middel i behandling av syre-relaterte sykdommer (som monoterapi eller i kombinasjon med antibiotika).

5 Leder av den andre generasjonens esomeprazol blir isolert fra racemisk blanding av de høyre- (R-) og venstre-hendte (S-) isomerene av omeprazol. Esomeprazol undertrykker mer effektivt magesyresekresjon i friske frivillige så vel som i pasienter med refluks-øsofagitt. Esomeprazol holdt pH verdien  $< 4$  i magesekken ved 10-15 % høyere enn PPI fra den første generasjonen. På tross av forskjellene i struktur for protonpumpeinhibitorer  
10 blir klinisk effektivitet for disse medisinene i terapi av gastroøsofageal reflukssykdom omtrent ekvivalent på den 7.-8. dagen for administrasjon.

For tiden økte muligheter for farmakoterapi av magesår betydelig. Etter at protonpumpeinhibitorer ble introdusert til klinisk praksis har en lege mindre problemer med cikatrikasjon av mage- og duodenalsår når en behandler pasienter med akutt tilstand  
15 av magesår, og bekjempelsesterapi tillater betydelig reduksjon av frekvens av tilbakefall av magesår.

Det medisinske produktet som inneholder en kombinasjon av protonpumpeinhibitor og syrenøytraliserende middel er kjent. Protonpumpeinhibitor og syrenøytraliserende «flåtedannende» middel blir administrert samtidig, men som separate  
20 doseringsformer. Denne fremgangsmåten forutsetter behandlingsregimet som vanskelig blir etterlevet ved pasientene på grunn av den store mengden av daglige doser. Det er dessuten ytterligere problemer med etterlevelse av dette regimet når protonpumpeinhibitor og syrenøytraliserende blir administrert på ulike tidspunkter og de er forskjellige galeniske medisinske produkter (WO 98/23272). Administrasjon av to eller til og med  
25 mer enn to ulike doseringsformer er ubekvem for pasient eller utilstrekkelig for å oppnå optimale resultater.

Antimikrobielt legemiddelprodukt, som inneholder et preparat fra gruppen av taurolidin, taurultam eller deres kombinasjoner som et botemiddel for gastrointestinal kanal forstyrrelse hos pattedyr forårsaket av *Helicobacter pylori*, *Helicobacter heilmannii*  
30 eller assosiasjon av disse mikroorganismene, er kjent. Det er en fremgangsmåte for behandling av relevante sykdommer og sammensetninger basert på kombinasjonen av taurolidin, taurultam eller deres kombinasjon med medisiner som danner beskyttende belegg på pasientens slimhinne i magesekken, og sammensetninger basert på kombinasjonen av taurolidin, taurultam eller deres kombinasjon med protonpumpeinhibitor. Oppfinnelsen gjør det ikke bare mulig å undertrykke vekst av denne  
35 campylobacterarten men også blokkere deres binding med epitelialceller i slimhinne i magesekken så bakteriene blir ikke-patogene og mislykkes i å frigi cytotoxin VacA (RU nr 2227033).

Ufordelaktig ved dette legemiddelproduktet er en toksisk virkning av anti-mikrobielle midler og intestinal dysbakteriose som et resultat av undertrykking av normal mikroflora ved antimikrobielle midler.

Det antimikrobielle legemiddelproduktet som inneholder inhibitor  $H^+K^+ATPase$  (protonpumpeinhibitor), synergistisk kombinasjon av tre antimikrobielle midler er kjent, og behandlingsregimene inkluderer i tillegg fra første dag levende mikrobielle lactobacillus og bifidobacterium kulturer som har en titer på  $10^{10}$ - $10^{12}$  per 1 ml i en daglig (enslig) dose på 5 ml, varighet på 28 dager (RU nr. 2184558, prototype).

Ufordelaktig ved dette legemiddelproduktet er en toksisk virkning av signifikant dose av antimikrobielle midler og fravær av stabilt behandlingsresultat siden heterologe stammer av lactobacillus og bifidobacterium innen flere dager blir eliminert fra en ny verts gastrointestinale kanal og også hurtig dør i flytende kultur ved lagring.

Teknisk formål som blir løst ved denne oppfinnelsen er utviklingen av det effektive medisinske produktet for behandling av mage- og duodenalsår og ekspansjon av et arsenal av legemiddelprodukter for den spesifikke terapien.

Teknisk resultat som tilveiebringer en løsning på problemet er oppnåelsen av akselerert reparasjon av slimhinneerosjoner i magesekken og effektiv stabil bekjempelse av *H. pylori* spesielt fra slimhinne i duodenum. I forsøksgrupper av pasienter er bekjempelsen opp til 95-100 % uten antibakteriell terapi.

Essensen av oppfinnelsen refererte til en sammensetning ligger i det faktum at den farmasøytiske sammensetningen for behandling av mage- og duodenalsår inkluderer minst én PPI og minst ett prebiotikum ifølge krav 1 med følgende innhold av sammensetningens komponenter i masse-%:

- protonpumpeinhibitor på 0,05-25 %;
- prebiotikum på 40-95 %;
- eksipienser opp til 100 %.

Sammensetningen inneholder prebiotikum fra gruppen av di- og trisakkarider: laktulose, laktosukrose, melibiose, xylobiose, staktyose, raffinose eller inneholder prebiotikum fra gruppen av oligosakkarider: fruktooligosakkarid, galaktooligosakkarid, maltooligosakkarid, xylooligosakkarid, isomaltooligosakkarid, gentioligosakkarid, eller inneholder prebiotikum fra gruppen av polysakkarider: arabinogalaktan, pektin, pullulan, inulin, lignin. I spesielle tilfeller av realisering inneholder sammensetningen protonpumpeinhibitor fra gruppen: omeprazol, pantoprazol, lansoprazol, rabeprazol og esomeprazol. Sammensetningen inneholder PPI omeprazol på 10-120 mg eller den inneholder PPI pantoprazol på 20-800 mg eller den inneholder PPI lansoprazol på 10-600 mg, eller den inneholder PPI rabeprazol på 10-200 mg eller den inneholder PPI esomeprazol på 20-240 mg. Fortrinnsvis er doseringsformen av sammensetningen: suspensjon for oral administrasjon, løsning for oral administrasjon, kapsler, tabletter, pulvere, doseposere, pellets, granuler, etc.

Essensen av oppfinnelsen refererte til en fremgangsmåte ligger i det faktum at på grunn av den uttalte behandlingsmetode for mage- og duodenalsår når bekjempelsen av H. pylori blir oppnådd i løpet av forløpet av terapi i pasienter (minst én gang daglig, før matinntak, minst, innen 14 dager) med enteral administrasjon av den farmasøytiske sammensetningen av PPI og prebiotikum, utviklet i henhold til hvilke som helst av kravene 1-5, 6-11. Således blir det oppnådd bekjempelse av H. pylori uten administrasjon av antibiotika i løpet av terapiforløpet.

Rollen av prebiotikum (for eksempel, laktulose, fruktooligosakkarid, etc.) for oppnåelse av teknisk resultat består i aktiv stimulering av vekst av pasientens egne laktobasiller i duodenum og konkurrerende inhibering av vekst av *Helicobacter pylori*, som er en hovedfaktor ved bekjempelse av den forårsakende årsak. Etter administrasjon av det medisinske produktet blir pasientens egne laktobasiller dyrket aktivt (deres overvekst oppstår) i magesekken og duodenum, og vekst og reproduksjon av H. pylori blir undertrykket selv uten antimikrobiell terapi ved antibiotika.

Prebiotikum er en ikke-fordøybar matvareingrediens som fordelaktig påvirker vertens helse ved å selektivt stimulere veksten og/eller metabolsk aktivitet av én eller et begrenset antall bakterier i tykktarmen (Gibson G.R., Roberfroid M.B., 1995). Diettmessige fibere kan ikke bli fordøyd ved fordøyelsesenzymene i tynntarmen og passerer til tykktarmen uten noen endringer. I den nedre tykktarmen blir oligosakkarider fermentert ved bifidobakterier og laktobasiller. Det fører til veksten av den totale bakterielle massen, stimulering av immunsystem, økning av den intestinale motiliteten og ytterligere normalisering av funksjonell aktivitet for den gastrointestinale kanalen.

### **Eksempler på den praktiske realiseringen av oppfinnelsen**

Som et eksempel på praktisk realisering av den uttalte oppfinnelsen resultatene av de kliniske forsøkene av den farmasøytiske sammensetningen for behandling av mage- og duodenalsår, som inneholder PPI og prebiotikum som aktive komponenter.

Disse eksemplene på realisering av det uttalte formålet bekrefter synergistisk effekt av PPI og prebiotikum - vekstfremmende faktor for pasientens egen normale mikroflora - i pasienter med mage- og duodenalsår.

Det ble tatt opp 80 pasienter i alder 19 til 57 år i studien: menn og kvinner med nylig diagnostisert mage- og duodenalsår, fem av dem med Zollinger-Ellison syndrom.

Alle pasienter ble delt inn i 8 grupper med 10 pasienter hver, 4 grupper av dem var eksperimentelle: de uttalte doseringsformene på basis av PPI og prebiotikum ble oralt administrert ved dem. For den første gruppen var aktive komponenter av sammensetningen omeprazol og en laktulose; for den andre gruppen - pantoprazol og prebiotisk laktitol (sammenlignende); for den tredje gruppen - lansoprazol og prebiotisk inulin; for den fjerde gruppen - rabeprazol og prebiotikum fra gruppe av aminosyrer (glutaminsyre; sammenlignende). 5., 6., 7. og 8. grupper var kontroll: pasienter i den 5.

gruppen mottok monoterapi ved omeprazol; pasienter i den 6. gruppen - ved lansoprazol; pasienter i den 7. gruppen - esomeprazol og pasienter i den 8. gruppen mottok standardterapi for elimineringen av H. pylori: omeprazol, metronidazol og clarithromycin.

Alle pasienter mottok behandling i henhold til det lignende regimet: tok  
5 sammensetningen av PPI og prebiotikum 1-2 ganger per dag innen 14 dager.

De følgende terapeutiske dosene av PPI var inkludert i den farmasøytiske sammensetningen:

| Protonpumpeinhibitor | Daglig terapeutisk dose (mg) |
|----------------------|------------------------------|
| 1. generasjon        |                              |
| Omeprazol,           | 20- 120 <sup>*)</sup>        |
| Pantoprazol,         | 40-80                        |
| Lansoprazol og       | 15-60                        |
| Rabeprazol           | 10-20                        |
| 2. generasjon        |                              |
| Esomeprazol          | 20-40                        |

<sup>\*)</sup> doser blir presentert på basis av de maksimale terapeutiske doser anbefalt for pasienter  
10 med Zollinger-Ellison syndrom

Pasienter med mage- og duodenalsår ble diagnostisert på basis av de objektive kliniske data (besvær med smerte, oppkast, blødning i den tidligere historien og ubehag i det epigastriske område) og laboratorieundersøkelser (granskning av slimhinnen ved  
15 øsofagogastrroduodenoskopi).

Moderne mikrobiologiske, biokjemiske, immunologiske og radiologiske metoder ble brukt for å diagnostisere Helicobacter-infeksjon:

1. Cytologisk og histologisk granskning av avtrykksutstrykning av biopsimaterialet av den magesekkens slimhinne, oppnådd ved gastroskopi. Således blir mikrokolonier av  
20 Helicobacter pylori detektert ved anvendelse av spesiell farge.

2. Ureasetest. Biopsimaterialet fra mageslimhinnen ble undersøkt for nærværet av urease-enzymet spesifikt for Helicobacter pylori (**Helicobacter Test INFAI**).

3. C-urea åndedrettstest. Pasient svelget urea merket med en kortlivet radioaktiv isotop karbon-13. Under virkningen av H. pylori urease blir urea omformet til ammoniakk  
25 og karbondioksid. Karbondioksid inneholder radioaktiv isotop og det blir eksteriorisert ved lunger som tillater detektering av dens konsentrasjon i utåndet luft.

4. Mikrobiologisk metode. Inokulering og isolasjon av ren kultur av H. pylori fra biopsimaterialet av slimhinnen, oppnådd ved gastroduodenoskopi.

5. Immunologisk metode. Avsløring av antistoffer spesifikke for H. pylori  
30 antigener i serum.

6. Deteksjon av *Helicobacter pylori* ved polymerasekjedereaksjon (PCR). For tiden er det den mest nøyaktige fremgangsmåten for diagnose av *H. pylori* infeksjon, spesielt i tilfelle av den morfologiske transformasjon av bakteriene til en kokkal form (for eksempel, etter et forløp av antibakteriell terapi) og når andre diagnostiske metoder (for eksempel, ureasetest) gir falske-negative resultater.

Beviset på nærværet av *H. pylori* infeksjon har viktig verdi for pasienten, siden vellykket behandling av magesår bare er mulig etter eliminering av denne mikroorganismen fra den gastrointestinale kanalen (bekjempelse).

Før begynnelsen og etter termineringen av bekjempelsesterapien ble alle 80 pasientene som har blitt tatt opp i de kliniske forsøkene mikrobiologisk testet på nærværet av *H. pylori*, laktobasiller og bifidobakterier i magesekk- og duodenuminnholdet.

Materialet ble analysert i mikrobiologisk laboratorie av Pasteur Instituttet for Epidemiologi og Mikrobiologi, St. Petersburg.

Stammer av *H. pylori* ble identifisert på basis av analyse av koloni- og celledmorfologi, kulturelle, biokjemiske og fargende egenskaper av mikroorganismer. *Lactobacillus*-stammer isolert i materialet fra tarmene ble i tillegg identifisert på katalase- og oksidase-aktivitet.

Bakteriemengden i materialet ble estimert ved beregning av kolonier på tette næringsmedier som ble representert i form av Ig CFU/ml.

Resultatet av de kliniske forsøkene ble bekreftet at den farmasøytiske sammensetningen innehar høy terapeutisk virksomhet i forhold til den forårsakende årsak for mage- og duodenalsår *Helicobacter pylori* (se tabell 1 - 4) og påvirker duodenum mikrofloraen (stimulerer vekst av laktobasiller) som er en kritisk faktor for terapiens effektivitet. Effektivitet av den uttalte sammensetningen oversteg grunnleggende effektivitet av kontroll PPI preparatene anvendt som monoterapi (se tabell 5-7) og som standard bekjempelsesterapi (se tabell 8) som ved siden av PPI inkluderte antibiotika (clarithromycin eller amoxicillin) i kombinasjon med metronidazol (the Maastricht 2 - 2000 Consensus Report).

Alle pasienter ble innen 12 måneder etter behandlingstermineringen observert poliklinisk. Sykdomstilbakefallene ble ikke merket i grupper av pasientene som tok de uttalte sammensetningene av PPI og prebiotika (1 - 4).

Tabell 1

Laboratoriegranskningsresultater. Pasienter i den 1. gruppen

| Laboratorietest                                        | Magesår, n=10 |              |
|--------------------------------------------------------|---------------|--------------|
|                                                        | Før terapi    | Etter terapi |
| Isolasjon av <i>Helicobacter pylori</i> i ren kultur   | 100 %         | 0 %          |
| Cytologisk test av biopsimaterialet fra mageslimhinnen | 70 %          | 0 %          |
| Ureasetest                                             | 60 %          | 10 %         |

Tabell 2

Laboratoriegranskingsresultater. Pasienter fra den 2. gruppen (sammenlignende)

| Laboratorietest                                         | Magesår, n=10 |              |
|---------------------------------------------------------|---------------|--------------|
|                                                         | Før terapi    | Etter terapi |
| Isolasjon av <i>Helicobacter pylori</i> fra mageinnhold | 100 %         | 10 %         |
| Cytologisk test av biopsimaterialet fra mageslimhinnen  | 60 %          | 0 %          |
| Ureasetest                                              | 70 %          | 10 %         |

Tabell 3

5 Laboratoriegranskingsresultater. Pasienter fra den 3. gruppen

| Laboratorietest                                         | Magesår, n=10 |              |
|---------------------------------------------------------|---------------|--------------|
|                                                         | Før terapi    | Etter terapi |
| Isolasjon av <i>Helicobacter pylori</i> fra mageinnhold | 100 %         | 0 %          |
| Cytologisk test av biopsimaterialet fra mageslimhinnen  | 70 %          | 20 %         |
| Ureasetest                                              | 60 %          | 0 %          |

Tabell 4

Laboratoriegranskingsresultater. Pasienter fra den 4. gruppen (sammenlignende)

| Laboratorietest                                         | Magesår, n=10 |              |
|---------------------------------------------------------|---------------|--------------|
|                                                         | Før terapi    | Etter terapi |
| Isolasjon av <i>Helicobacter pylori</i> fra mageinnhold | 100 %         | 0 %          |
| Cytologisk test av biopsimaterialet fra mageslimhinnen  | 60 %          | 0 %          |
| Ureasetest                                              | 60 %          | 10 %         |

10 Tabell 5

Laboratoriegranskingsresultater. Pasienter fra den 5. gruppen

| Laboratorietest                                         | Magesår, n=10 |              |
|---------------------------------------------------------|---------------|--------------|
|                                                         | Før terapi    | Etter terapi |
| Isolasjon av <i>Helicobacter pylori</i> fra mageinnhold | 100 %         | 50 %         |
| Cytologisk test av biopsimaterialet fra mageslimhinnen  | 80 %          | 40 %         |
| Ureasetest                                              | 70 %          | 30 %         |

Tabell 6

Laboratoriegranskningsresultater. Pasienter fra den 6. gruppen

| Laboratorietest                                         | Magesår, n=10 |              |
|---------------------------------------------------------|---------------|--------------|
|                                                         | Før terapi    | Etter terapi |
| Isolasjon av <i>Helicobacter pylori</i> fra mageinnhold | 100 %         | 60 %         |
| Cytologisk test av biopsimaterialet fra mageslimhinnen  | 60 %          | 40 %         |
| Ureasetest                                              | 70 %          | 60 %         |

Tabell 7

5 Laboratoriegranskningsresultater. Pasienter fra den 7. gruppen

| Laboratorietest                                         | Magesår, n=10 |              |
|---------------------------------------------------------|---------------|--------------|
|                                                         | Før terapi    | Etter terapi |
| Isolasjon av <i>Helicobacter pylori</i> fra mageinnhold | 100 %         | 50 %         |
| Cytologisk test av biopsimaterialet fra mageslimhinnen  | 70 %          | 40 %         |
| Ureasetest                                              | 60 %          | 40 %         |

Tabell 8

Laboratoriegranskningsresultater. Pasienter fra den 8. gruppen

| Laboratorietest                                         | Magesår, n=10 |              |
|---------------------------------------------------------|---------------|--------------|
|                                                         | Før terapi    | Etter terapi |
| Isolasjon av <i>Helicobacter pylori</i> fra mageinnhold | 100 %         | 30 %         |
| Cytologisk test av biopsimaterialet fra mageslimhinnen  | 70 %          | 20 %         |
| Ureasetest                                              | 60 %          | 30 %         |

10 Således presenterer resultatene av kliniske forsøk objektivt effektiviteten av behandling av mage- og duodenalsår ved oral administrasjon av den uttalte farmasøytiske sammensetningen som inneholder PPI og valgt prebiotikum som aktive komponenter. Komponentene sikrer synergistisk effekt uttrykt i akselerert reparasjon av slimhinne-erosjoner i magesekken og vellykket bekjempelse av *H. pylori* på bekostning av

15 kolonisering av duodenum ved laktobasiller og konkurrerende inhibering av *H. pylori*. I henhold til endoskopisk kontroll fortsetter den terapeutiske effekten en lang tid og er ikke ledsaget av tilbakefall innen 12 måneder i løpet av overvåkning av pasient. Tilbakefall av sykdom hos pasienter i kontrollgrupper ble registrert i 35 % av tilfeller innen de første 6 måneder med overvåkning.

20 Kompleks terapi av magesåret assosiert med *Helicobacter* infeksjon ved farmasøytisk sammensetning av PPI og valgt prebiotikum - i betingelsen med høy pH i mageinnhold - sikrer å stimulere aktiv vekst av laktobasiller i den øvre gastrointestinale

kanalen inkludert duodenum og å forstørre grunnleggende titer av laktobasiller - antagonist overfor H. pylori som grunnleggende øker effektivitet av antiulcerøs terapi.

Høy klinisk effektivitet og sikkerhet forårsaket av synergisme av PPI og valgt prebiotisk virkning i den øvre gastrointestinale kanalen, fravær av bivirkninger og  
5 tilbakefall og etterlevelse av den kombinerte terapi med uttalt farmasøytisk sammen-  
setning bevitner at den uttalte formulering er et nytt lovende legemiddelprodukt for  
behandling av mage- og duodenalsår.

### P a t e n t k r a v

1. Farmasøytisk sammensetning for behandling av mage- og duodenalsår inkluderer minst én PPI og minst ett prebiotikum med følgende innhold av sammensetningskomponentene i vekt-%:
  - - protonpumpeinhibitor på 0,05-25 %;
  - - prebiotikum på 40-95 %;
  - - eksipienser opp til 100 %,hvor prebiotikumet er valgt fra en gruppe av  
et di- eller trisakkarid fra gruppen av laktulose, laktosukrose, melibiose, xylobiose, stakyose og raffinose; og/eller  
et oligosakkarid valgt fra gruppen av fruktooligosakkarid, galaktooligosakkarid, maltooligosakkarid, xylooligosakkarid, isomaltooligosakkarid, gentioligosakkarid; og/eller  
et polysakkarid valgt fra gruppen arabinogalaktan, pektin, pullulan, inulin og lignin.
2. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1 karakterisert ved at den inneholder protonpumpeinhibitor fra gruppen: omeprazol, pantoprazol, lansoprazol, rabeprazol og esomeprazol.
3. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 2, karakterisert ved at den inneholder PPI omeprazol på 10-120 mg.
4. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 2, karakterisert ved at den inneholder PPI pantoprazol på 20-800 mg.
5. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 2, karakterisert ved at den inneholder PPI lansoprazol på 10-600 mg.
6. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 2, karakterisert ved at den inneholder PPI rabeprazol på 10-200 mg.
7. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 2, karakterisert ved at den inneholder PPI esomeprazol på 20-240 mg.
8. Farmasøytisk sammensetning ifølge ett av kravene 1 til 7, karakterisert ved at doseringsformen for sammensetningen er en suspensjon for oral administrasjon, en løsning for oral administrasjon eller kapsler, tabletter, pulvere, doseposere, pellets, granuler for oral administrasjon.

9. Farmasøytisk sammensetning ifølge ett av kravene 1 til 8 for anvendelse i behandlingen av mage- og duodenalsår når bekjempelsen av *H. pylori* blir oppnådd i løpet av terapiforløpet i pasienter (minst én gang per dag, før matinntak, minst, innen 14 dager) ved enteral administrasjon.

5

10. Farmasøytisk sammensetning i henhold til anvendelsen ifølge krav 9 for anvendelse i behandlingen referert til i krav 9, karakterisert ved at bekjempelse av *H. pylori* blir oppnådd uten administrasjon av antibiotika i løpet av terapiforløpet.