

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **036529**

(13) **B1**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

**(45)** Дата публикации и выдачи патента  
**2020.11.19**

**(21)** Номер заявки  
**201791648**

**(22)** Дата подачи заявки  
**2015.11.03**

**(51)** Int. Cl. **A61K 31/728** (2006.01)  
**A61K 31/765** (2006.01)  
**A61P 1/10** (2006.01)

---

**(54) КОМБИНАЦИЯ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ И МАКРОГОЛЯ И  
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩИЕ ЕЕ**

---

**(31)** **MI2015A000096**

**(32)** **2015.01.27**

**(33)** **IT**

**(43)** **2017.11.30**

**(86)** **PCT/IB2015/058488**

**(87)** **WO 2016/120684 2016.08.04**

**(71)(73)** Заявитель и патентовладелец:  
**АФАРМ С.Р.Л. (IT)**

**(72)** Изобретатель:  
**Пиццони Анджело (IT)**

**(74)** Представитель:  
**Агуреев А.П., Фелицына С.Б. (RU)**

**(56)** **WO-A1-2013037479**  
**US-A1-2014057859**

YEAMIN HUH ET AL.: "Preparation and evaluation of spray-dried hyaluronic acid microspheres for intranasal delivery of fexofenadine hydrochloride", EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES., vol. 40, no. 1, 1 April 2010 (2010-04-01), pages 9-15, XP055240497, NL ISSN: 0928-0987, DOI: 10.1016/j.ejps.2010.02.002, page 10, paragraph 2.1 - paragraph 2.2

**WO-A1-8700754**

**US-A1-2002085990**

DATABASE WPI, Week 200821, Thomson Scientific, London, GB; AN 2008-C80517, XP002740307, & CN 101036668 A (LIU Y) 19 September 2007 (2007-09-19), abstract

**EP-A1-2545925**

**JP-A-2002223727**

DATABASE WPI, Week 201424, Thomson Scientific, London, GB; AN 2014-B44066, XP002740248, & CN 103393713 A (BEIJING BAORUNTANG BIOLOGICAL TECHNOLOGY), 20 November 2013 (2013-11-20), abstract

---

**(57)** Настоящее изобретение относится к слабительной комбинации, состоящей из макроголя молекулярной массы 3000-5000 Да и гиалуроновой кислоты со средней молекулярной массой 50000-300000 Да или ее соли, к пероральной слабительной фармацевтической композиции, включающей предложенную комбинацию вместе с фармацевтически приемлемыми эксципиентами и/или носителями, и их применению для лечения констипации.

---

**B1**

**036529**

**036529**

**B1**

### **Область техники, к которой относится изобретение**

Настоящее изобретение относится к новой комбинации гиалуроновой кислоты и макроголя, фармацевтическим композициям, содержащим указанную комбинацию, и применению комбинации и композиций в качестве слабительных средств.

### **Уровень техники**

Гиалуроновая кислота представляет собой несulfированный гликозаминогликан, образованный линейной последовательностью дисахарида 1-3-глюкуроновой кислоты, связанной с N-ацетилглюкозамином. Гиалуроновая кислота встречается всюду в эпителиальных и соединительных тканях, например, но не только, в коже и хрящах.

Макроголь является международным непатентованным названием (INN) полиэтиленгликоля, сокращенно ПЭГ (PEG или PEO).

Макроголь с высокой молекулярной массой, в частности макрогель 3350, используется в терапии в качестве слабительного средства для лечения констипации, в частности хронической констипации, и выпускается серийно, например под товарным знаком Мовикол®. Для того чтобы получить слабительное действие, макрогель вводят в суточной дозе 13,7-27,4 г ежедневно (один или два пакетика Мовикола®, содержащих 13,7 г макроголя, ежедневно). С другой стороны, для введения детям макрогель предоставляют в пакетиках по 6,9 г для введения один или два раза в день, в зависимости от возраста и массы тела пациента. Макроголь 4000 также выпускается серийно под товарным знаком Изоколан® в виде пакетиков по 34,8, 17,4 и 8,7 г; доза 34,8 г считается подходящей для лечения хронической констипации у взрослых, в то время как пакетики по 17,4 и 8,7 г подходят для введения детям.

Все порошки из пакетиков вводят в смеси с водой.

Для того чтобы выполнить предоперационную подготовку кишечника или диагностические тесты (очистку толстой кишки), используют макрогель 4000 (Изоколан®) в дозе примерно 280 г (8 пакетиков по 34,8 г), растворенный в большом количестве воды.

Хотя макрогель является весьма эффективным лекарственным средством для лечения констипации, в терапевтических дозах, требуемых для того, чтобы получить желательный терапевтический эффект, он вызывает водно-солевой дисбаланс, так как он действует как осмотическое средство, удерживающее воду в толстой кишке; количество воды и электролитов, захваченных макрогелем, которое непосредственно зависит от принятой дозы, вероятно, может вызывать в результате аритмию и пониженный объем циркулирующей крови.

Для того чтобы попытаться преодолеть побочное действие, в фармацевтические композиции, содержащие макрогель, добавляют электролиты, такие как безводный сульфат натрия, бикарбонат натрия, хлорид натрия, хлорид калия и/или аскорбиновая кислота. Однако возможный водно-солевой дисбаланс, вызываемый принятием высоких доз макроголя, приводит к факту, что это следует с большой осторожностью использовать для детей и ослабленных пациентов, пожилых людей, пациентов с болезнями почек и сердца. Кроме возможного водно-солевого дисбаланса, в используемых дозах макрогель может вызывать вздутие живота, боль и тошноту.

Поэтому существует необходимость оптимизировать терапевтическое применение макроголя, например, путем уменьшения доз для введения, с сохранением в то же время полезной эффективности против констипации.

### **Цели изобретения**

Целью изобретения является слабительная комбинация, включающая макрогель, которая не оказывает побочное действие композиций, имеющихся сегодня на рынке.

Другой целью изобретения является слабительная комбинация, включающая макрогель в малой дозе и гиалуроновую кислоту, которая имеет такую же эффективность, если не более высокую, как у композиций, имеющихся сегодня на рынке.

Еще одной целью изобретения являются фармацевтические композиции, включающие комбинацию по изобретению, и их применение в качестве слабительных средств.

### **Описание изобретения**

Следовательно, согласно одному из аспектов изобретения его целью является комбинация макроголя и гиалуроновой кислоты или ее соли, в частности комбинация высокомолекулярного макроголя и гиалуроновой кислоты.

Согласно предпочтительному аспекту макрогель имеет молекулярную массу, заключенную между 3000 и 5000 Да, предпочтительно между 3200 и 4500 Да, предпочтительнее 3350 или 4000 Да.

Согласно предпочтительному аспекту гиалуроновая кислота имеет молекулярную массу, заключенную между 50000 и 2000000 Да, предпочтительно между 50000 и 1000000 Да, предпочтительнее между 50000 и 300000 Да, еще предпочтительнее между 80000 и 120000 Да, например примерно 100000 Да.

Согласно наиболее предпочтительному аспекту гиалуроновая кислота находится в форме ее натриевой соли и имеет молекулярную массу, заключенную между 50000 и 300000 Да, предпочтительно между 80000 и 120000 Да, предпочтительнее имеет среднюю молекулярную массу примерно 100000 Да.

Если желательно, очевидно возможно смешивать макрогель и/или гиалуронат натрия, имеющие

различные молекулярные массы.

Предпочтительная комбинация по изобретению представляет собой фиксированную комбинацию, в которой макрогель и гиалуронат натрия находятся в массовых соотношениях от 40/1 до 10/1 (мас./мас.), предпочтительно, от 30/1 до 20/1 (мас./мас.), предпочтительнее в массовых соотношениях макрогель/гиалуронат натрия примерно 25-26/1.

Однако можно использовать различные соотношения.

Эксперименты, выполненные заявителем, фактически показывают, что комбинация по изобретению может существенно усилить перистальтику кишечника и пропульсивное действие и что комбинация двух компонентов ведет к синергичному действию в отношении активности двух компонентов, взятых по отдельности, со статистической значимостью.

Кроме того, комбинация облегчает выталкивающее действие при дозах макроголя, значительно меньших, чем дозы, необходимые для достижения такого же действия с одним макрогелем, которое является особенно релевантным. Действительно, наблюдают, что добавление гиалуроновой кислоты или ее соли позволяет снизить дозу до трети дозы, используемой в терапии в настоящее время.

Синергия, обеспечиваемая комбинацией, является совершенно неожиданной и представляет значительное улучшение в этой области техники. Действительно, снижение дозы макроголя вызывает значительное уменьшение побочного действия, причиной которого является макрогель. Благодаря синергии, создаваемой комбинацией двух компонентов, можно существенно снизить, примерно на 40%, суточное вводимое количество макроголя. По этой причине комбинация по изобретению уже активна при суточных дозах примерно 8 г макроголя с действием, сравнимым с дозами 13,7 г Мовикола®.

Применение композиций по изобретению в качестве слабительных средств против констипации, преимущественно хронической констипации, представляет дополнительный объект изобретения.

В соответствии с другими аспектами изобретение относится к комбинации по изобретению для применения при лечении констипации у взрослых и хронической констипации у взрослых, причем указанное применение отличается тем, что указанная комбинация содержит 8-16 г макроголя, предпочтительно макроголя 3350, и 0,3-0,5 г гиалуроновой кислоты или ее соли, предпочтительно гиалуроната натрия.

Согласно другим аспектам изобретение относится к комбинации по изобретению для применения при лечении констипации у детей и хронической констипации у детей, причем указанное применение отличается тем, что указанная комбинация содержит 4-8 г макроголя, предпочтительно макроголя 3350, и 0,150-0,300 г гиалуроновой кислоты или ее соли, предпочтительно гиалуроната натрия.

Для очистки толстой кишки комбинация включает макрогель 3350 или макрогель 4000, и доза может повышаться до 200 г, но предпочтительно до 140 г макроголя и 2-5 г, предпочтительно 3 г, гиалуроната натрия, которые вводят после полудня или вечером перед операцией или диагностическим тестом.

Из изложенного выше и результатов выполненных анализов, приведенных ниже в экспериментальном разделе, понятно, что комбинация по изобретению позволяет существенно снизить вводимые дозы макроголя, причем в результате уменьшается побочное действие.

Кроме того, введение гиалуроновой кислоты оказывает успокаивающее действие на слизистую кишечника, уменьшая раздражения, обычно вызываемые традиционными слабительными средствами, и раздражения, вызываемые слишком твердым и сухим стулом, которые типичны для заболевания. Комбинацию по изобретению можно вводить в комбинации с другими активными ингредиентами или эксципиентами, например электролитами, адсорбентами для кишечных газов, такими как симетикон, активированный уголь и т.п., или волокнами, такими как частично гидролизованная гуаровая камедь, а также другими волокнами.

Комбинацию по изобретению для ее применения, конечно, смешивают с водой, и смеси вода/гиалуронат натрия/макрогель представляют собой дополнительный аспект изобретения, в частности, в предпочтительных воплощениях, описанных выше.

Для применения согласно изобретению комбинацию предпочтительно вводят в пероральных фармацевтических композициях, например в форме гранул, таблеток, капсул и т.п., в комбинации с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми добавками или носителями.

Применение композиций по изобретению в качестве слабительных средств против констипации, преимущественно хронической констипации, представляет другой аспект изобретения.

Другим аспектом изобретения является применение комбинации и композиций для очистки толстой кишки, например перед эндоскопическими тестами или операцией.

Композиции, включающие комбинацию, представляют другой предмет изобретения. Композиции по изобретению можно вводить перорально. Согласно предпочтительному воплощению указанные композиции включают макрогель и гиалуронат натрия.

Согласно наиболее предпочтительному воплощению, указанные композиции включают 12-2 г макроголя, преимущественно макроголя 3350, и 0,5-0,1 г гиалуроновой кислоты или ее соли, преимущественно гиалуроната натрия; предпочтительно композиции будут включать 8-4 г макроголя, преимущественно макроголя 3350, и 0,5-0,150 г гиалуроновой кислоты или ее соли, преимущественно гиалуроната натрия. Такие композиции можно вводить с водой один или несколько раз в сутки, предпочтительно, 1-2

раза в сутки, еще предпочтительнее, 2 раза в сутки. Потребление большого количества воды важно для того, чтобы способствовать действию комбинации.

Согласно другому воплощению, когда желательна очистка толстой кишки, композиции по изобретению включают 300-100 г макроголя, преимущественно макроголя 3350 или 4000, и 2-5 г гиалуроновой кислоты или ее соли, преимущественно гиалуроната натрия. Такие композиции следует принимать с регулярными интервалами после полудня или вечером перед операцией или диагностическим тестом вместе с большим количеством воды.

Согласно другому из своих аспектов изобретение относится к композициям по изобретению для применения при лечении констипации у взрослых и хронической констипации у взрослых, причем указанное применение отличается тем, что указанные композиции включают 8-16 г макроголя, предпочтительно макроголя 3350, и 0,3-0,5 г гиалуроновой кислоты или ее соли, предпочтительно гиалуроната натрия.

Согласно другому из своих аспектов изобретение относится к композициям по изобретению для применения при лечении констипации у детей и хронической констипации у детей, причем указанное применение отличается тем, что указанные композиции включают 4-8 г макроголя, предпочтительно макроголя 3350, и 0,150-0,300 г гиалуроновой кислоты или ее соли, предпочтительно гиалуроната натрия.

Для очистки толстой кишки композиции по изобретению предпочтительно включают макроголь 3350 или 4000, и доза может повышаться до 300 г, предпочтительно, до примерно 150 г макроголя, и до 8 г, предпочтительно, до примерно 6 г, гиалуроната натрия, и делится на несколько введений, которые вводят после полудня или вечером перед операцией или диагностическим тестом. Например, можно приготовить два пакетика, содержащих композицию, включающую 70 г макроголя, преимущественно макроголя 3350, и примерно 3 г гиалуроната натрия вместе с электролитами и необязательно обычными эксципиентами. В таком случае дозировка предполагает прием двух пакетиков, описанных выше, каждый из которых разводят примерно литром воды.

Особенно предпочтительные композиции находятся в форме гранул и включают указанные выше количества макроголя и гиалуроната натрия.

Такие гранулы могут быть упакованы в одно- или многодозовые контейнеры, преимущественно в однодозовые пакетики, и вводятся смешанными с водой.

Композиции по изобретению могут включать другие активные ингредиенты или также эксципиенты, такие как, например, электролиты, адсорбенты для кишечных газов, такие как симетикон, активированный уголь и т.п., а также эксципиенты и носители, обычно используемые в фармацевтической области.

Композиции могут содержать ионы натрия, калия, хлорид-, карбонат- и аскорбат-ионы. Предпочтительно композиции по изобретению могут содержать сульфат натрия, хлорид натрия и хлорид калия. Например, в одном воплощении, но без ограничения, композиции для очистки толстой кишки могут содержать также аскорбат-ионы, например аскорбиновую кислоту и аскорбат натрия. Такие ионы могут содержаться в той же упаковке или отдельной упаковке. Например, макроголь и ионы натрия, калия, хлорид- и карбонат-ионы могут содержаться в одном пакетики, в то время как аскорбат-ионы могут содержаться в отдельном пакетики, причем имеются два пакетика, содержимое которых растворяют в воде или другой жидкости для перорального введения. Примеры композиций приводятся в экспериментальном разделе.

Согласно одному воплощению композиции по изобретению также могут содержать волокна, такие как частично гидролизованная гуаровая камедь (PHGG), или другие природные волокна, или волокна, которые подверглись промышленной переработке.

Как упоминалось, композиции также могут содержать отдушки, подслащивающие вещества, антиоксиданты и т.д.

Примеры характерных композиций по изобретению приводятся ниже в экспериментальном разделе.

Изобретение также включает способ лечения констипации, хронической констипации и очистки толстой кишки, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества комбинации или композиции по изобретению.

Из изложенного выше и из приведенных далее экспериментальных результатов понятно, что комбинация по изобретению представляет заметный технический прогресс, так как она позволяет использовать макроголь в значительно уменьшенных количествах по сравнению с обычно используемыми количествами, уменьшая таким образом релевантное побочное действие, сохраняя в то же время превосходную слабительную действенность и, кроме того, оказывая успокаивающее действие на слизистую оболочку кишечника.

#### **Экспериментальный раздел**

Пример 1. Включающая комбинация фармацевтическая композиция для применения в качестве слабительного.

Каждый пакетик с гранулами, которые растворяют в воде и предпочтительно вводят дважды в день, содержит

8 г макроголя 3350,

0,30 г гиалуроната натрия (средняя MW 100000 Да),  
0,2 г хлорида натрия,  
0,10 г бикарбоната натрия,  
0,3 г хлорида калия.

Экципиенты: ацесульфам калия, апельсиновая отдушка.

Пример 2. Включающая комбинация фармацевтическая композиция для применения в качестве слабительного.

Каждый пакетик с гранулами, которые растворяют в воде и предпочтительно вводят дважды в день, содержит

8 г макроголя 3350,  
0,2 г гиалуроната натрия (средняя MW 100000 Да),  
0,15 г хлорида натрия,  
0,20 г бикарбоната натрия,  
0,20 г хлорида калия.

Экципиенты: ацесульфам калия и лимонная отдушка.

Пример 3. Включающая комбинация фармацевтическая композиция для очистки кишечника.

Каждый пакетик с гранулами, которые растворяют в воде и вводят в нескольких дозах, содержит

150 г макроголя 4000,  
3 г гиалуроната натрия (средняя MW 100000 Да),  
5 г хлорида натрия,  
2 г хлорида калия,  
15 г сульфата калия.

Экципиенты: ацесульфам калия, сахарин, апельсиновая отдушка.

Пример 4. Включающая комбинация фармацевтическая композиция для очистки кишечника.

Каждый пакетик с гранулами, которые растворяют в воде и вводят в нескольких дозах, содержит

160 г макроголя 4000,  
3 г гиалуроната натрия (средняя MW 100000 Да),  
4 г хлорида натрия,  
3 г бикарбоната натрия,  
3 г хлорида калия,  
10 г сульфата калия,  
0,10 г симетикона.

Экципиенты: ацесульфам калия, апельсиновая отдушка.

Пример 5. Включающая комбинация фармацевтическая композиция для очистки кишечника.

Каждый пакетик с гранулами, которые растворяют в большом количестве воды и вводят в нескольких дозах, содержит

70 г макроголя 3350,  
3 г гиалуроната натрия (средняя MW 100000 Да),  
3 г хлорида натрия,  
2 г бикарбоната натрия,  
2 г хлорида калия,  
6 г сульфата калия,  
0,10 г симетикона.

Для очистки кишечника вводят содержимое двух пакетиков, растворенное в воде. Экципиенты: ацесульфам калия, лимонная отдушка.

Пример 6. Включающая комбинация фармацевтическая композиция для очистки кишечника.

Каждый пакетик с гранулами, которые растворяют в большом количестве воды и вводят в нескольких дозах, содержит

70 г макроголя 3350,  
3 г гиалуроната натрия (средняя MW 100000 Да),  
4 г хлорида натрия,  
3 г хлорида калия,  
3 г сульфата калия.

Содержимое описанного выше пакетика вводят в комбинации с содержимым второго пакетика, содержащего 4,7 г аскорбиновой кислоты и 5,9 г аскорбата калия. Для очистки кишечника вводят 2 дозы, растворенные в воде.

Пример 7.

Включающая комбинация фармацевтическая композиция для применения в качестве слабительного для применения в педиатрии.

Каждый пакетик с гранулами, которые растворяют в воде и предпочтительно вводят дважды в день, содержит

4 г макроголя 3350,

0,15 г гиалуроната натрия (средняя MW 100000 Да),  
0,10 г хлорида натрия,  
0,10 г бикарбоната натрия,  
0,10 г хлорида калия.

Пример 8. Экспериментальные анализы.

Прохождение содержимого через кишечник, перистальтику толстого кишечника и количество изгнанных экскрементов оценивают на крысах после введения различных доз макроголя и гиалуроната натрия и комбинации по изобретению.

Прохождение содержимого через кишечник.

Из табл. 1 можно видеть, что ПЭГ, вводимый крысе через желудочный зонд, в пределах интервала доз между 365 и 1460 мг/кг, р.о., не вызывает существенного усиления моторики кишечника. С другой стороны, такой параметр увеличивается в зависимости от дозы в тех же дозах с добавлением 0,3 мл воды, также вводимой *per os*. Действительно, величины увеличения в процентах колеблются от +10% при дозе ПЭГ 365 мг/кг р.о. до +23% при дозе 1560 мг/кг р.о. Также обработка гиалуронатом натрия (20-50 мг/кг р.о.) без одновременного приема воды не вызывает усиления прохождения содержимого через кишечник. В данном случае так же, как наблюдают выше, введение 0,3 мл воды вызывает увеличение интервала прохождения в процентах от +17% (20 мг/кг гиалуроната р.о.) до +20,3% (50 мг/кг р.о.). Интересные результаты получают в тех же условиях эксперимента с комбинацией ПЭГ и гиалуроната натрия. В частности, комбинация 730 мг/кг р.о. ПЭГ + 30 мг/кг п.о. гиалуроната натрия вызывает увеличение, в процентах, +33,4%, что значительно выше, чем увеличение, которое наблюдают с одним ПЭГ при той же дозе (15,3%) еще в присутствии воды. Такой эффект еще сильнее, если гиалуронат натрия добавляют в более высокой дозе относительно предыдущей дозы и равной 50 мг/кг р.о. Если учитывать комбинацию ПЭГ (973 мг/кг р.о.) и 50 мг/кг р.о. гиалуроната), усиление прохождения содержимого через кишечник достигает величины +44,4% - значительно выше, чем величина, полученная с одним ПЭГ в той же дозе. Путем уменьшения дозы ПЭГ на одну треть относительно 730 мг/кг с добавлением гиалуроната натрия + вода наблюдают еще большую величину по сравнению с величиной, полученной с одним ПЭГ при 1560 мг/кг р.о., и такая величина равна 34,7%, когда возрастает доза гиалуроната натрия (50 мг/кг р.о. вместо 30 мг/кг р.о.). Введение комбинации, состоящей из ПЭГ в дозе 365 мг/кг п.о. и гиалуроната в дозе 50 мг/кг п.о., позволяет получить величину, сравнимую с величиной, наблюдаемой с комбинацией 730 мг/кг п.о. ПЭГ и 50 мг/кг п.о. гиалуроната натрия, причем таким образом демонстрируется, что возможно получить схожие результаты, снижая только дозу ПЭГ.

Эксперимент выполняют, следуя методу Schulz et al (NS Arch. Pharmacol., 308: 255-260, 1979), используя порцию активированного угля. Суспензию активированного угля (1,5 мл, 20% (мас./об.)) в 5% (мас./об.) растворе аравийской камеди вводят через желудочный зонд крысам, не получавшим корма 24 ч при свободном доступе к воде. Крыс умервщляют через 10 мин после получения порции активированного угля и полностью удаляют их кишечник. Прохождение в тонком кишечнике вычисляют для каждой крысы как отношение между расстоянием, пройденным порцией активированного угля, и общей длиной самого тонкого кишечника. Результаты выражают в виде процента прохождения у обработанных крыс относительно контроля, который принимают за 100. Введение препаратов происходит за 30 мин до умервщления животного.

Таблица 1. Действие ПЭГ и гиалуроната натрия на прохождение содержимого через кишечник

<i>ОБРАБОТКА</i>	<i>% усиления прохождения через кишечник относительно</i>
365 мг/кг р.о. ПЭГ	9,4
730 мг/кг р.о. ПЭГ	6,7
973 мг/кг р.о. ПЭГ	8,8
1460 мг/кг р.о. ПЭГ	8,6
365 мг/кг р.о. ПЭГ + вода	10,8
487 мг/кг р.о. ПЭГ + вода	11,5
730 мг/кг р.о. ПЭГ + вода	15,3
973 мг/кг р.о. ПЭГ + вода	18,6
1560 мг/кг р.о. ПЭГ + вода	23,2
3120 мг/кг р.о. ПЭГ + вода	Начало непроизвольного стула
20 мг/кг р.о. ГИАЛУРОНАТА	0
30 мг/кг р.о. ГИАЛУРОНАТА	3,8
50 мг/кг р.о. ГИАЛУРОНАТА	4,2
20 мг/кг р.о. ГИАЛУРОНАТА + вода	17,0
30 мг/кг р.о. ГИАЛУРОНАТА + вода	19,6
50 мг/кг р.о. ГИАЛУРОНАТА + вода	20,3
730 мг/кг р.о. ПЭГ + 30 мг/кг р.о. ГИАЛУРОНАТА + вода	33,4
730 мг/кг р.о. ПЭГ + 50 мг/кг р.о. ГИАЛУРОНАТА + вода	38,2
973 мг/кг р.о. ПЭГ + 50 мг/кг р.о. ГИАЛУРОНАТА + вода	44,4
487 мг/кг р.о. ПЭГ + 30 мг/кг р.о. ГИАЛУРОНАТА + вода	29,8
487 мг/кг р.о. ПЭГ + 50 мг/кг р.о. ГИАЛУРОНАТА + вода	34,7
365 мг/кг р.о. ПЭГ + 50 мг/кг р.о. ГИАЛУРОНАТА + вода	33,6

Каждый результат приведен как среднее для 6-8 крыс.

Вода = 0,3 мл

Продвижение через толстый кишечник.

Из табл. 2 можно заметить, что один ПЭГ, т.е. без одновременного введения воды через желудочный зонд, не изменяет активность продвижения через толстый кишечник у крыс, в то время как можно наблюдать статистически значимый эффект, когда ПЭГ в интервале доз между 365 и 1560 мг/кг, р.о., инъецируют при наличии одновременной подачи воды. В таком случае все величины значимы относительно такой же обработки без воды. Обработка через зонд гиалуронатом натрия в дозе 20-50 мг/кг, р.о., не изменяет времени изгнания шарика, в то время как, также в этом случае, эффект весьма очевиден, если крыса получает воду (0,2 мл). Аналогично отмеченному в табл. 1, можно наблюдать синергичное действие, вызываемое комбинацией ПЭГ + гиалуронат натрия + вода. Уменьшение времени изгнания в результате зависит от дозы, являясь во всех случаях явно очевидным и статистически значимым относительно дозы ПЭГ + вода. Уменьшение на одну треть дозы ПЭГ (487 мг/кг п.о.), если в комбинации с 30 и 50 мг/кг, п.о., гиалуроната, дает величину, сравнимую с 973 мг/кг, п.о., и 1560 мг/кг, п.о., ПЭГ, соответственно. Если доза ПЭГ уменьшают далее до половины, величина, полученная с помощью комбинации 365 мг/кг, п.о., ПЭГ и 50 мг/кг, п.о., гиалуроната, сравнима с 973 мг/кг, п.о., ПЭГ + вода. Продвижение через дистальный отдел толстого кишечника измеряют согласно методу Raffa et al. (Life Sci., 41: 2229-34, 1987) и Lopez (Dig. Dis. Sci., 29:551, 1984). Через 30 мин после введения препаратов стеклянный шарик диаметром 5 мм вставляют в дистальный отдел толстого кишечника каждой крысы на расстоянии 3 см от ануса. Параметром, взятым в качестве стандарта, является время, требуемое каждой крысе для изгнания шарика. Чем меньше время изгнания, тем быстрее продвижение через толстый кишечник.

Таблица 2. Действие ПЭГ и гиалуроната натрия на продвижение через толстый кишечник

ОБРАБОТКА	Время изгнания шарика (с)
365 мг/кг р.о. ПЭГ	202 ± 11
730 мг/кг р.о. ПЭГ	181 ± 9
973 мг/кг р.о. ПЭГ	185 ± 12
1460 мг/кг р.о. ПЭГ	173 ± 15
365 мг/кг р.о. ПЭГ + вода	153 ± 13*§
487 мг/кг р.о. ПЭГ + вода	135 ± 19*
730 мг/кг р.о. ПЭГ + вода	128 ± 16*§
973 мг/кг р.о. ПЭГ + вода	116 ± 18*§
1560 мг/кг р.о. ПЭГ + вода	93 ± 9*§
3120 мг/кг р.о. ПЭГ + вода	Немедленное изгнание
20 мг/кг р.о. ГИАЛУРОНАТА	195 ± 12
30 мг/кг р.о. ГИАЛУРОНАТА	191 ± 16
50 мг/кг р.о. ГИАЛУРОНАТА	188 ± 21
20 мг/кг р.о. ГИАЛУРОНАТА + вода	129 ± 14*§
30 мг/кг р.о. ГИАЛУРОНАТА + вода	120 ± 11*§
50 мг/кг р.о. ГИАЛУРОНАТА + вода	114 ± 15*§
730 мг/кг р.о. ПЭГ + 30 мг/кг р.о. ГИАЛУРОНАТА + вода	94 ± 10*§
730 мг/кг р.о. ПЭГ + 50 мг/кг р.о. ГИАЛУРОНАТА + вода	85 ± 12*§
973 мг/кг р.о. ПЭГ + 50 мг/кг р.о. ГИАЛУРОНАТА + вода	66 ± 8*§
487 мг/кг р.о. ПЭГ + 30 мг/кг р.о. ГИАЛУРОНАТА + вода	112,8 ± 13*§
487 мг/кг р.о. ПЭГ + 50 мг/кг р.о. ГИАЛУРОНАТА + вода	97,7 ± 14*§
365 мг/кг р.о. ПЭГ + 50 мг/кг р.о. ГИАЛУРОНАТА + вода	119,6 ± 16*§

Каждый результат приведен как среднее для 6-8 крыс.

Вода = 0,3 мл  $\wedge P < 0,05$ ;

\* $P < 0,01$ - §  $P < 0,05$  против ПЭГ в соответствующей дозе.

Оценка количества экскрементов.

Из табл. 3 можно видеть возрастание числа изгнанных из крысы гранул после обработки ПЭГ (365-1460 мг/кг п.о. без воды и 365-1560 мг/кг п.о. с водой) и 20-50 мг/кг п.о. гиалуроната в обоих условиях. Во всех предшествующих случаях за 60 мин наблюдения отмечено максимум 3 изгнанные гранулы. Больше число изгнанных гранул вызывается комбинацией 730 мг/кг п.о. ПЭГ с 30 и 50 мг/кг п.о. гиалуроната натрия + вода. Комбинация более высокой дозы ПЭГ, равной 973 мг/кг, п.о., + 50 мг/кг п.о. гиалуроната натрия + вода даже вызывает выделение жидкого стула. При введении дозы 487 мг/кг ПЭГ + 50 мг/кг п.о. гиалуроната натрия + вода число изгнанных гранул равно числу гранул, которое можно наблюдать с 730 мг/кг п.о. ПЭГ и 30 мг/кг п.о. гиалуроната натрия. ПЭГ в дозе 365 мг/кг п.о. + 50 мг/кг п.о. гиалуроната натрия приводит к более слабому слабющему действию, но еще сравнимому с действием одной из комбинаций ПЭГ + вода из 730-1560 мг/кг п.о. (действие, которое можно приписать только гиалуронату натрия). Изгнание экскрементов контролируют для каждой крысы, начиная с 1 ч после введения препаратов (Martinez e Taché, Brain Res., 893:29-35, 2001).

Таблица 3. Действие ПЭГ и гиалуроната натрия на число изгнанных гранул

ОБРАБОТКА	Число гранул через 60 мин
365 мг/кг р.о. ПЭГ	0
730 мг/кг р.о. ПЭГ	0
973 мг/кг р.о. ПЭГ	1
1460 мг/кг р.о. ПЭГ	1
365 мг/кг р.о. ПЭГ + вода	0
487 мг/кг р.о. ПЭГ + вода	2
730 мг/кг р.о. ПЭГ + вода	3
973 мг/кг р.о. ПЭГ + вода	3
1560 мг/кг р.о. ПЭГ + вода	3

3120 мг/кг р.о. ПЭГ + вода	Начало диарей
20 мг/кг р.о. ГИАЛУРОНАТА	0
30 мг/кг р.о. ГИАЛУРОНАТА	1
50 мг/кг р.о. ГИАЛУРОНАТА	1
20 мг/кг р.о. ГИАЛУРОНАТА + вода	2
30 мг/кг р.о. ГИАЛУРОНАТА + вода	2
50 мг/кг р.о. ГИАЛУРОНАТА + вода	3
730 мг/кг р.о. ПЭГ + 30 мг/кг р.о. ГИАЛУРОНАТА + вода	5
730 мг/кг р.о. ПЭГ + 50 мг/кг р.о. ГИАЛУРОНАТА + вода	7
973 мг/кг р.о. ПЭГ + 50 мг/кг р.о. ГИАЛУРОНАТА + вода	Выделение жидкого стула
487 мг/кг р.о. ПЭГ + 30 мг/кг р.о. ГИАЛУРОНАТА + вода	4
487 мг/кг р.о. ПЭГ + 50 мг/кг р.о. ГИАЛУРОНАТА + вода	5
365 мг/кг р.о. ПЭГ + 50 мг/кг р.о. ГИАЛУРОНАТА + вода	3

Каждый результат приведен как среднее для 4 крыс.

Вода = 2 мл

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Слабительная комбинация для лечения констипации, состоящая из макроголя молекулярной массы 3000-5000 Да и гиалуроновой кислоты со средней молекулярной массой 50000-300000 Да или ее соли.
2. Комбинация по п.1, в которой констипация представляет собой хроническую констипацию.
3. Комбинация по п.1 или 2, в которой макрогель имеет молекулярную массу, заключенную между 3350 и 4000 Да.
4. Комбинация по любому из пп.1-3, в которой гиалуроновая кислота находится в форме ее натриевой соли.
5. Комбинация по любому из пп.1-4, в которой гиалуроновая кислота или ее соль имеет среднюю молекулярную массу примерно 100000.
6. Комбинация по любому из пп.1-5, которая является фиксированной комбинацией, в которой макрогель и гиалуронат натрия находятся в массовых соотношениях от 40/1 до 10/1 (мас./мас.) соответственно.
7. Комбинация по п.6, в которой массовые соотношения макрогель/гиалуронат натрия составляют от 30/1 до 20/1 (мас./мас.).
8. Пероральная слабительная фармацевтическая композиция для лечения констипации, включающая комбинацию по любому из пп.1-6 вместе с фармацевтически приемлемыми эксципиентами и/или носителями.
9. Композиция по п.8, в которой констипация представляет собой хроническую констипацию.
10. Композиция по п.8, которая включает 2-12 г макроголя и 0,1-0,5 г гиалуроновой кислоты или ее соли.
11. Композиция по п.9, которая включает 4-8 г макроголя и 0,150-0,5 г гиалуроновой кислоты или ее соли.
12. Композиция по любому из пп.8-11, которая дополнительно включает электролиты и/или адсорбенты кишечных газов.
13. Композиция по любому из пп.8-12, в которой указанный макрогель представляет собой макрогель 3350 и указанная соль гиалуроновой кислоты представляет собой гиалуронат натрия.
14. Применение композиции по любому из пп.8-9 для лечения констипации у взрослых, при котором указанная композиция включает от 8 до 16 г макроголя и от 0,3 до 0,5 г гиалуроновой кислоты или ее соли.
15. Применение по п.14, при котором констипация представляет собой хроническую констипацию у взрослых.
16. Применение комбинации по любому из пп.1-7 при лечении констипации.
17. Применение композиции по любому из пп.8-13 при лечении констипации.
18. Композиция по любому из пп.8-13, которая дополнительно включает воду.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

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