

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202091922** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.11.02

(51) Int. Cl. *A61K 47/36* (2006.01)
A61K 47/44 (2017.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2019.02.13

**(54) КОМПОЗИЦИЯ В ТВЕРДОЙ ФОРМЕ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ
ВНЕПИЩЕВОДНЫХ СИМПТОМОВ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОГО РЕФЛЮКСА**

(31) 102018000002625

(72) Изобретатель:
Меркури Луиджи (IT)

(32) 2018.02.13

(33) IT

(74) Представитель:
Фелицына С.Б. (RU)

(86) PCT/IB2019/051158

(87) WO 2019/159073 2019.08.22

(71) Заявитель:

**ДРАГЗ МИНЕРАЛЗ ЭНД
ДЖЕНЕРИКС ИТАЛИА С.Р.Л. ИН
ФОРМА АББРЕВИАТА Д.М.Дж.
ИТАЛИА С.Р.Л. (IT)**

(57) Настоящее изобретение относится к смеси в твердой форме, включающей или, иначе, состоящей из (а) альгиновой кислоты или ее соли, (b) соли бикарбоната и/или карбоната и (с) симетикона и/или диметикона, для применения при лечении, в частности куративном и/или превентивном лечении, внепищеводных расстройств или симптомов, вызванных или запускаемых гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) или частичным обратным движением содержимого желудка, таким как, например, частичное обратное движение пепсина, соляной кислоты, желудочного сока или паров кислой желудочной среды из желудка, и которые происходят - расстройства или симптомы - во внепищеводной области.

A1

202091922

202091922

A1

КОМПОЗИЦИЯ В ТВЕРДОЙ ФОРМЕ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ВНЕПИЩЕВОДНЫХ СИМПТОМОВ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОГО РЕФЛЮКСА

Настоящее изобретение относится к смеси в твердой форме, включающей или, иначе, состоящей из (а) альгиновой кислоты или ее соли, (b) соли бикарбоната и/или карбоната и (с) симетикона и/или диметикона, для применения при лечении, в частности, куративном и/или превентивном лечении, внепищеводных расстройств или симптомов, вызванных или запускаемых гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) или частичным обратным движением содержимого желудка, таким как, например, частичное обратное движение пепсина, соляной кислоты, желудочного сока или паров кислой желудочной среды из желудка, и которые происходят – расстройства или симптомы – во внепищеводной области.

В контексте настоящего изобретения термин «композиция» используется для обозначения фармацевтической композиции или композиции медицинского устройства или композиции добавки или композиции продукта питания (для простоты или краткости композиции/ий по настоящему изобретения).

В оториноларингологии термин «внеэзофагеальный рефлюкс» используется для идентификации раздражающего состояния, вызванного контактом между желудочной кислотой (или кислым содержимым желудка), которая поднимается до уровня гортани и вообще верхних дыхательных путей. По сути дела, весьма часто в случае рефлюкса наблюдают только эти симптомы (внепищеводные симптомы рефлюкса), а не классическую и широко известную «изжогу» из-за ГЭРБ (*гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь*).

В отношении этого вероятно было бы более соответствующим определение двух различных нозологических состояний: классического гастроэзофагеального рефлюкса (характеризующегося классическим симптомом ретростернального жжения) и внеэзофагеального рефлюкса (при котором основными симптомами являются, например, сухой кашель, дисфония, ком в горле). В отличие от того, что происходит при классическом рефлюксе, последнее состояние характеризуется раздражением гортани, вызванным желудочными кислотами, которые в конечном итоге поражают верхние дыхательные пути. Несмотря на тот факт, что два состояния в некоторых случаях могут сосуществовать, чаще всего этого не происходит. Логично было бы ожидать, из-за природы названных симптомов, что пациенты с симптомами внеэзофагеального рефлюкса будут чаще подвергаться осмотру у оториноларинголога, а не осмотру у гастроэнтеролога.

По этой причине специалисты в области ORL (оториноларингология) обычно должны первыми диагностировать рефлюкс у субъекта, до этого не подозревающего о страдании этим расстройством. Доказано, что, в отличие от того, что происходит при «классическом рефлюксе», когда события рефлюкса в основном происходят ночью, в случае внеэзофагеального рефлюкса события происходят в любое время в течение 24 час.

Гастроэзофагеальный рефлюкс представляет собой парафизиологическое состояние или болезнь, характеризующуюся обратным движением содержимого желудка кислого типа, которое включает, например, пепсин, соляную кислоту, желудочный сок и пары желудочной кислой среды, из желудка в пищевод. После глотания проглоченная пища обычно проходит через канал пищевода, по которому пищевой комок продвигается изо рта в желудок; в желудке высококислая среда дает возможность переваривания пищи, которая абсорбируется в кишечнике.

Кардия является анатомической областью соединения между пищеводом и желудком, обычно расположенной в брюшной полости на 2-4 см ниже диафрагмы. Анатомически кардия в настоящее время считается частью желудка. В кардии имеет место переход между слизистой оболочкой пищевода и слизистой оболочкой желудка.

Сразу выше кардии циркулярные мышечные волокна пищевода приобретают действие сфинктера в том смысле, что они остаются сомкнутыми в состоянии покоя, в то время как они расслабляются во время отрыжки, попадания пищи в желудок и ее обратного движения при рвоте; вместо этого на других стадиях процесса пищеварения этот функциональный сфинктер обычно должен оставаться закрытым и сжатым с тем, чтобы предотвращать обратное движение кислого содержимого желудка в пищевод, раздражающего его внутренние стенки. Сфинктер, о котором идет речь, известен как кардиальный сфинктер, гастроэзофагеальный сфинктер, нижний пищеводный сфинктер (LES) или кардия.

Недостаточность кардии, более или менее длительная, такая, что делает возможным движение содержимого желудка, происходит у пациентов, страдающих от гастроэзофагеальных рефлюксных расстройств или симптомов или болезни (ГЭРБ). У пациентов, страдающих от ГЭРБ, часть содержимого желудка оттекает из желудка обратно в пищевод, который не обеспечен системами защиты, например, против соляной кислоты или против желудочного сока или против паров кислот, продуцируемых в желудке. Желудочный сок представляет собой секрет, продуцируемый внутренней слизистой оболочкой желудка, содержащий слизь, соли, воду, пищеварительные ферменты (такие как, например, пепсин) и соляную кислоту. Содержимое желудка или

желудочный сок имеет очень низкий рН, но в любом случае изменяющийся, например, от 1 до 2.

Таким образом, у пациентов, страдающих от ГЭРБ, обратное движение – даже в небольших количествах – содержимого желудка из желудка в пищевод вызывает раздражение эпителия пищевода, которое вызывает ощущение жжения в ретростернальном положении и боли после глотания, а также усиление кариеса (из-за коррозии зубной эмали, вызванной желудочными кислотами), позывы к рвоте после приема пищи, ощущение кислого в верхней части пищевода и глотке (особенно часто у лежащего в горизонтальном положении после еды из-за того факта, что это облегчает процесс обратного движения содержимого желудка в пищевод).

Гастроэзофагеальный рефлюкс временами иногда является весьма обычным симптомом более серьезного заболевания. Наиболее обычными причинами могут являться ожирение, сахарный диабет, состояния повышенной желудочной секреции, беременность, курение, алкоголь, хиатальная грыжа (врожденное состояние, при котором положение пищеводного отверстия диафрагмы – устья пищевода в желудке является необычным положением, которое облегчает обратное движение содержимого желудка).

Глотка является каналом, который соединяет гортань с пищеводом. Имея мышечно-слизистую структуру, она представляет как первый тракт пищеварительной трубки – она фактически получает пищевой комок изо рта при глотании, так и часть верхних дыхательных путей: воздух, поступающий из носа, входит в глотку, и из глотки он входит в гортань. Таким образом, как пищевой путь, так и дыхательные пути сходятся в глотке и затем продолжают в пищеводе и гортани, соответственно. Этот канал длиной примерно 15 сантиметров начинается после носовых полостей, рта и гортани и продолжается вертикально от основания черепа до шестого шейного позвонка. Глотка вообще разделяется на три тракта: заднюю часть носовых дыхательных путей (носоглотку), так называемое горло (ротоглотку) и ларингеальную часть (гортаноглотку). Носоглотку и ротоглотку разделяет специфическая часть неба: мягкое небо (которое представляет собой продолжение твердого неба). Носовые полости соединены с глоткой хоанами, рот с помощью перешейка зева, т.е., узкого отверстия, представляющего собой переход от ротовой полости к полости глотки, ограниченной в верхней части свободным краем мягкого неба, двумя парами складок слизистой оболочки по сторонам и основанием языка, и гортанью через гортанный проход. Все эти соединения происходят на передней стенке органа, который таким образом является самым незавершенным. Глотка имеет две основные функции: i) будучи первой секцией пищеварительной трубки, глотка соединяет

рот с пищеводом, позволяя таким образом пищевому комку проходить при глотании, и ii) будучи частью верхних дыхательных путей, позволяет воздуху из носовых полостей проходить в гортань.

Кроме расстройств в области пищевода, пациенты, страдающие от гастроэзофагеального рефлюкса, также могут страдать от расстройств (например, недомогания или легкого заболевания), симптомов (например, появления патологического состояния или даже начала состояний, с которых начинается заболевание) или патологий (болезней) во внепищеводных областях, таких как глотка, гортань, ротоглотка, носоглотка, глаз или глазное яблоко и периокулярная зона (которая расположена вокруг глаза или которая имеет отношение к контуру глаза).

Расстройства или симптомы, схожие с теми, которые ощущаются во внепищеводной области, могут происходить даже у субъектов, которые не страдают от гастроэзофагеального рефлюкса, причем последний, как определяется в общем, следует после обратного движения, например, паров кислой желудочной среды, из желудка во внепищеводную область.

Рефлюкс содержимого желудка, такой как, например, обратное движение пепсина, соляной кислоты и паров кислой желудочной среды или желудочного и/или дуоденального сока, кроме пищевода, в гортани, ротоглотке, носоглотке и внепищеводных областях, определяется как ларингофарингеальное расстройство или *ларингофарингеальная рефлюксная болезнь* (ЛФРБ) или фаринголарингеальный рефлюкс (сокращенно ФЛР) или ларингофарингеальный рефлюкс или внеэзофагеальный рефлюкс.

Даже несмотря на то, что «ларингофарингеальная рефлюксная болезнь» (сокращенного ЛФРБ) изначально считалась продолжением гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, в последнее время ее рассматривают как самостоятельное расстройство или заболевание, в частности, у субъектов детского возраста (от рождения до начала пубертантного периода, как правило, от 12 до 14 лет), в котором, как следствие, возможно определить патологические формы.

В контексте настоящего изобретения к внепищеводным областям относятся верхние дыхательные пути, глазное яблоко (или глаз), периокулярная зона, носослезный проток и ушной канал.

В контексте настоящего изобретения к верхним дыхательным путям относятся носовая полость, околоносовые пазухи, ротовая полость, глотка, надгортанник и гортань.

В контексте настоящего изобретения участок между глазом или тем, что относится к контуру глаза, например конъюнктивой, и слезным аппаратом (включая носослезный

проток), относится к периокулярной зоне.

Конъюнктива представляет собой слизистую оболочку, которая покрывает глазное яблоко и внутреннюю часть век.

Слезный аппарат представляет собой группу органов, производящих слезную пленку, которая включает слезную железу, и аппарат, который дает возможность оттока из нее. Аппарат, который дает возможность оттока, включает слезные пути, состоящие из слезных точек, слезного мешка и носослезных протоков (или слезных протоков или слезных каналов или носослезных протоков).

В контексте настоящего изобретения ушной канал включает евстахиеву трубу, которая соединяет среднее ухо с глоткой, и среднее ухо.

Иными словами, когда желудочный сок движется обратно из желудка, на уровне внепищеводных областей могут происходить состояния раздражения, которые могут захватывать, например, гортань, глотку, надгортанник, ротовую полость, носовую полость, околоносовые пазухи, ушной канал (например, евстахиеву трубу и среднее ухо), глазное яблоко (или глаз) и периокулярную зону (например, конъюнктиву и носослезные протоки).

В контексте настоящего изобретения термины «ларингофарингеальное расстройство», «ларингофарингеальная рефлюксная болезнь» (ЛФРБ), «ларингофарингеальный рефлюкс», «фаринголарингеальный рефлюкс» (ФЛР), «внеэзофагеальный рефлюкс» или «обратное движение содержимого желудка или паров кислой желудочной среды из желудка во внепищеводные области» будут использоваться взаимозаменяемо для указания на то, что определено выше.

Таким образом, целью настоящего изобретения являются смеси или составы или препараты или композиции для применения для превентивного и/или куративного лечения внепищеводных расстройств или симптомов, вызванных или запускаемых гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ); причем указанные расстройства относятся к или возникают из или связаны с внеэзофагеальным рефлюксом или ларингофарингеальным рефлюксом.

Другой целью настоящего изобретения является композиция для применения в указанном превентивном и/или куративном лечении, которая является эффективной, устойчивой, простой для обращения/применения и которая после применения хорошо переносится большинством субъектов и по существу не имеет побочного действия.

Эти и другие цели, которые будут ясными из подробного описания, следующего далее, достигнуты с помощью смеси и композиции по настоящему изобретению в силу

технических характеристик, заявленных в прилагаемой формуле изобретения.

Целью настоящего изобретения является смесь (далее в настоящем описании называемая смесью по настоящему изобретению) в твердой форме, включающая или, иначе, состоящая из

(а) альгиновой кислоты или ее соли, причем рассматривается соль щелочного металла или щелочноземельного металла;

(b) соли бикарбоната щелочного металла или щелочноземельного металла и/или соли карбоната щелочного металла или щелочноземельного металла;

(с) симетикона и/или диметикона.

Предпочтительно смесь по настоящему изобретению включает или, иначе, состоит из (а), (b) и (с), определенных в контексте настоящего изобретения, при условии, что указанная смесь не включает антагонист гистаминового H₂-рецептора (антагонист H₂), такой как, например, ранитидин, фамотидин или циметидин.

Предпочтительно в указанной смеси в сочетании с (b) и (с) указанная альгиновая кислота (а) предпочтительно представляет собой альгиновую кислоту, имеющую среднюю молекулярную массу от примерно 50 килодальтон до примерно 1000 килодальтон; предпочтительнее в указанной смеси указанная альгиновая кислота (а) имеет среднюю молекулярную массу от примерно 100 килодальтон до примерно 800 килодальтон. Указанная смесь содержит указанную альгиновую кислоту, предпочтительно альгиновую кислоту (а), имеющую среднюю молекулярную массу от примерно 200 килодальтон до примерно 600 килодальтон; предпочтительнее в указанной смеси указанная альгиновая кислота (а) имеет среднюю молекулярную массу от примерно 300 килодальтон до примерно 400 килодальтон.

Смесь предпочтительно содержит указанную альгиновую кислоту (а), предпочтительно имеющую среднюю молекулярную массу примерно 240000 дальтон (240 килодальтон – единиц атомной массы) и полученную из морских водорослей.

Альгиновая кислота (а), используемая в смеси, предпочтительно находится в форме соли альгината; предпочтительнее в указанной смеси указанную соль альгинат выбирают из группы, включающей или, иначе, состоящей из альгината натрия, альгината калия, альгината кальция или альгината магния.

Альгиновая кислота представляет собой полисахарид, состоящий из двух типов уроновой кислоты: звена муннуроновой кислоты (M) и звена гулуруновой кислоты (G), которые образуют два типа блоков полимерных сегментов: блоков M только со связями M-M; блоков G только со связями G-G; и статистических блоков M и G со связями M-G.

Примеры альгиновой кислоты и альгинатов (а), используемых в настоящем изобретении вместе с (b) и (с), представлены перечисленными далее соединениями.

- Альгиновая кислота EP (CAS n.° 9005-32-7) в форме соломенно-желтого порошка со средним размером зерна примерно 80 меш, вязкостью меньше или равной 50 сПа, индексом кислотности больше или равным 230, примерно 9-25 карбоксильными группами, pH примерно 2-3,5.

- Альгинат кальция, CAS n.° 90005-35-0, общая формула $(C_6H_7Ca_{1/2}O_6)_n$; структурных звеньев 195,16 (теоретически), 219 (в среднем), и макромолекулы 10000-600000 (типичное среднее).

- Альгинат магния (KIMICA ALGIN MAG-60, CAS n.° 37251-44-8) (состав: гулуруновая кислота - примерно 65-75%, и маннуруновая кислота - примерно 25-35%, и содержание магния примерно 5,4-6,6) с величиной pH примерно 6-9,5, вязкость (сПа) (LV, 12 об/мин) 7,5% раствора при 25°C примерно 1000-1800.

- Альгинат калия, CAS n.° 90005-36-1, общая формула $(C_6H_7KO_6)_n$; структурных звеньев 214,22 (теоретически), 238 (в среднем), и макромолекулы 10000-600000 (типичное среднее).

- Satialgine™ S 110 (состав: альгинат натрия E401 и сахароза) с вязкостью примерно 550-750 мПа.с (1% р-р) и pH примерно 6-8,5 (1% р-р).

- Альгинат натрия, CAS n.° 90005-38-3, общая формула $(C_6H_7NaO_6)_n$; структурных звеньев 198,11 (теоретически), 222 (в среднем), и макромолекулы 10000-600000 (типичное среднее).

В предпочтительном воплощении в указанной смеси присутствующая в сочетании с (b) и (с) альгиновая кислота (а) представляет собой предпочтительно альгиновую кислоту CAS no. 9005-32-7 или альгинат магния CAS n.° 37251-44-8.

Смесь по настоящему изобретению включает [в сочетании с указанной альгиновой кислотой (а) и симетиконом/диметиконом (с)] (b) – соль бикарбонат щелочного металла или щелочноземельного металла и/или соль карбонат щелочного металла или щелочноземельного металла.

Смесь по настоящему изобретению включает бикарбонат щелочного металла или щелочноземельного металла (b), выбранный из группы, включающей или, иначе, состоящей из бикарбоната натрия, бикарбоната калия, бикарбоната магния и бикарбоната кальция, и/или карбонат щелочного металла или щелочноземельного металла (b), выбранный из группы, включающей или, иначе, состоящей из карбоната натрия, карбоната калия, карбоната магния и карбоната кальция.

Примером бикарбоната калия (b) является (E501 ii) общей формулы KHCO_3 , молекулярная масса 100,12, и EINECS n.° 298-14-6, и *объемная плотность* примерно 0,99-1,12 г/см³ и *насытная плотность* примерно 1,14-1,25 г/см³.

Смесь по настоящему изобретению включает [в сочетании с указанной альгиновой кислотой (a) и указанной солью бикарбонатом и/или карбонатом (b)] (c) – симетикон и/или диметикон.

Смесь по настоящему изобретению включает соединение симетикон или соединение диметикон или соединение симетикон и соединение диметикон вместе.

Примеры симетикона или диметикона (c), используемых в сочетании с (a) и (b), представлены далее.

- Симетикон ANTIFOAM 30 MG в форме водорастворимого семитикона (водная эмульсия) с противовспенивающей активностью 15 секунд макс. и содержанием активного вещества от 29 мас.% до 32 мас.% и плотностью примерно 1 г/см³.

- Симетикон BC Antifoam C100F, это соединение состоит из жидкого полидиметилсилоксана (PDMS) и аэрогеля на основе диоксида кремния. Аэрогель на основе диоксида кремния активизирует противовспенивающие свойства жидкого силикона. Это соединение имеет удельную плотность при 25°C примерно 0,1; вязкость при 25°C примерно 3000 сПа; эффективность меньше 15 секунд; PDMS в составе примерно 92,5-97,5% и диоксида кремния примерно 4-7%.

- Симетикон SILFAR® SE4 в форме эмульсии с содержанием твердого вещества примерно 31-34 мас.%; активного ингредиента (“Simethicone”, USP) примерно 30 мас.%, плотность при 25°C примерно 1 г/мл, вязкость при 25°C примерно 1500-5000 мПа, pH при 25°C примерно 3-5.

Предпочтительно указанный симетикон представляет собой симетикон CAS no. 8050-81-5; или даже симетикон, принадлежащий к следующим классам симетикона: симетикон 100, симетикон 30% эмульсия, симетикон эмульсия, Antifoam C 100 (C100F), Antifoam 30 PD, Antifoam PD30 S, Antifoam 30 MG.

Примеры диметикона представлены далее.

- Диметикон ACESIL 350, CAS n.° 63148-62-9, в жидкой форме с кинематической вязкостью при 25°C примерно 332,5-367,5 мм²/с, плотностью при 25°C примерно 0,9660-0,9720 г/мл, показателем преломления при 25°C примерно 1,4025-1,4045, химическое название полидиметилсилоксан.

- Диметикон ABIL®350, CAS n.° 63148-62-9, в жидкой форме с показателем преломления примерно 1,4030-1,4050, плотностью при 25°C примерно 0,95-0,97 г/мл и

вязкостью при 25°C примерно 332-368 мм²/с.

- ПЭГ-14-симетикон ABIL® В 8843 (компоненты: ПЭГ-14-симетикон 95 мас.% и пропиленгликоль 5 мас.%), CAS н.° 68937-54-2, в жидкой форме с показателем преломления примерно 1,4500-1,4600, плотностью при 25°C примерно 1,063-1,077 г/мл и вязкостью при 25°C примерно 300-600 мП;

- Диметикон ABIL® WAX 2434 (компонент стеароксидиметикон 100%), CAS н.° 68554-53-0, с показателем преломления примерно 1,4210-1,4270, плотностью при 50°C примерно 0,8600-0,9000 г/мл, перекристаллизация при примерно 20-30 °С.

Предпочтительными примерами диметикона являются цетилдиметикон, стеарилдиметикон, стеароксидиметикон, бегеноксидиметикон и все полимеры, принадлежащие к группе кополиолов диметиконов, такие как, например, диметикон ПЭГ-8 адипат, диметикон ПЭГ-8 бензоат, диметикон ПЭГ-7 фосфат, диметикон ПЭГ-10 фосфат, диметикон ПЭГ/PPG-20/23 бензоат, диметикон ПЭГ/PG-7 диметикон, ПЭГ-10 диметикон, ПЭГ-9 диметикон, ПЭГ-10 диметикон, ПЭГ-12 диметикон, ПЭГ-3 диметикон, ПЭГ-7 диметикон, ПЭГ-14 диметикон, ПЭГ/PPG-8/14 диметикон, ПЭГ/PPG-3/10 диметикон, ПЭГ/PPG-4/12 диметикон, ПЭГ/PPG-6/11 диметикон, ПЭГ/PPG-4 диметикон, ПЭГ/PPG-15/15 диметикон, ПЭГ/PPG-16/2 диметикон, ПЭГ/PPG-17/18 диметикон, ПЭГ/PPG-18/18 диметикон, ПЭГ/PPG-19/PPG-20/6 диметикон, ПЭГ/PPG-20/15 диметикон, ПЭГ/PPG-20/20 диметикон, ПЭГ/PPG-20/23 диметикон, ПЭГ/PPG-20/29 диметикон, ПЭГ/PPG-22/23 диметикон, ПЭГ/PPG-22/24 диметикон, ПЭГ/PPG-23/6 диметикон, ПЭГ/PPG-25/25 диметикон и ПЭГ/PPG-27/27 диметикон.

В предпочтительном воплощении в указанной смеси в сочетании с (а) и (b) присутствующий симетикон (с) предпочтительно представляет собой симетикон CAS н.° 8050-81-5.

Преимущественно смесь по настоящему изобретению включает или, иначе, состоит из

- (а) альгината магния;
- (b) бикарбоната калия;
- (с) симетикона и/или диметикона.

Отмечается, что в смеси по настоящему изобретению

- (а) указанная альгиновая кислота или ее соответствующая соль щелочного или щелочноземельного металла присутствуют в указанной смеси в массовом количестве от 20% до 70% относительно общей массы смеси, включающей или, иначе, состоящей из (а), (b) и (с); предпочтительно они присутствуют в массовом количестве от 40% до 60%;

- (b) указанная соль бикарбонат щелочного или щелочноземельного металла и/или указанная соль карбонат щелочного или щелочноземельного металла присутствует в указанной смеси в массовом количестве от 5% до 30% относительно общей массы смеси, включающей или, иначе, состоящей из (a), (b) и (c); предпочтительно она присутствует в массовом количестве от 10% до 25%;

- (c) указанный симетикон и/или диметикон присутствует в указанной смеси в массовом количестве от 5% до 30% относительно всей массы смеси, включающей или, иначе, состоящей из (a), (b) и (c); предпочтительно он присутствует в массовом количестве от 10% до 25%.

Смесь по настоящему изобретению находится в форме порошка, гранул, крошки, капсул, таблеток, пластинок, драже или других твердых формах, известных специалисту в данной области техники.

Целью настоящего изобретения является смесь, описанная выше (смесь по настоящему изобретению), для применения при лечении симптомов, расстройств и действий, вызванных или запускаемых гастроэзофагеальным рефлюксом.

Целью настоящего изобретения является смесь, описанная выше (смесь по настоящему изобретению), для применения при лечении внепищеводных симптомов, расстройств или действий, вызванных или запускаемых фаринголарингеальным рефлюксом и/или обратным движением содержимого желудка или паров кислой желудочной среды из желудка во внепищеводную область (определенную в контексте настоящего изобретения), такую как глотка и верхние дыхательные пути, включая ушной канал и носослезный проток.

Предпочтительно указанная смесь предназначена для применения при лечении пациентов, страдающих от гастроэзофагеальной рефлюксной болезни ГЭРБ. С другой стороны, смесь по изобретению предназначена для применения при лечении внепищеводных симптомов, расстройств или действий, вызванных или запускаемых фаринголарингеальным рефлюксом и/или обратным движением содержимого желудка или паров кислой желудочной среды из желудка во внепищеводную область, у пациентов, не страдающих от ГЭРБ или не диагностированных как страдающие от ГЭРБ.

Преимущественно указанная смесь предназначена для применения для защиты слизистых оболочек и для облегчения повреждения, вызванного в них. Указанные слизистые оболочки являются слизистыми оболочками гастроэзофагеальной области или внепищеводной области. Предпочтительно указанные слизистые оболочки являются слизистыми оболочками внепищеводной области, такими как слизистые оболочки или

ткани внутренних стенок верхних дыхательных путей (например, гортани, глотки, надгортанника, ротовой полости, носовой полости, околоносовых пазух), глазного яблока (или глаза), периокулярной зоны (например, конъюнктивы и носослезных протоков) и ушного канала (например, евстахиевых труб и среднего уха), определенных в контексте настоящего изобретения.

Целью настоящего изобретения является композиция (далее в настоящем описании называемая композицией по изобретению), включающая смесь (смесь по настоящему изобретению, включающую или, иначе, состоящую из (a), (b) и (c)), описанную выше, и необязательно по меньшей мере один эксципиент или добавку пищевого или фармацевтического сорта.

Предпочтительно композиция по настоящему изобретению не включает антагонист гистаминного H₂ рецептора (антагонист H₂), такой как, например, ранитидин, фамотидин или циметидин.

Указанные эксципиент или добавку пищевого или фармацевтического сорта преимущественно выбирают из группы, включающей сорбит, маннит, безводный двухосновный фосфат кальция, отдушку, диоксид кремния, кукурузный крахмал, растительный стеарат магния, сукралозу, целлюлозу и ее производные и микрокристаллическую целлюлозу.

Альгиновая кислота и альгинаты (a) присутствуют вместе с (b) и (c) в массовом количестве от 1 мас.% до 30 мас.%, предпочтительно от 10 мас.% до 20 мас.%, относительно конечной массы композиции; соль бикарбонат (b) присутствует в массовом количестве от 0,1 мас.% до 15 мас.%, предпочтительно от 1 мас.% до 8 мас.%, относительно конечной массы композиции, в то время как симетикон или диметикон (c) присутствует в массовом количестве от 0,05 мас.% до 15 мас.%, предпочтительно от 0,5 мас.% до 5 мас.%, относительно конечной массы композиции.

Композиция по настоящему изобретению включает смесь по настоящему изобретению в массовом отношении от 1:10 [смесь:композиция] до 1:2 [смесь:композиция]; предпочтительно в массовом отношении примерно 1:4 [смесь:композиция] или массовом отношении примерно 1:3 [смесь:композиция].

Композиция по настоящему изобретению находится в твердой форме – форме порошка, гранул, крошки, капсул, таблеток, пластинок, драже или других твердых формах, известных специалисту в данной области техники.

В предпочтительном воплощении композиция имеет следующий состав для 100 г:

- сорбит – 40 г,

- альгинат магния – 17 г,
- маннит – 14 г,
- безводный двухосновный фосфат кальция – 5 г,
- бикарбонат калия – 5 г,
- отдушка – 5 г,
- диоксид кремния – 4 г,
- кукурузный крахмал – 4,4 г,
- симетикон – 3,5 г,
- растительный стеарат магния – 2 г,
- сукралоза – 0,1 г.

Целью настоящего изобретения является композиция, описанная выше (композиция по настоящему изобретению), для применения при лечении симптомов, расстройств и действий, вызванных или запускаемых гастроэзофагеальным рефлюксом.

Целью настоящего изобретения является композиция, описанная выше (композиция по настоящему изобретению), для применения при лечении внепищеводных симптомов, расстройств или действий, вызванных или запускаемых фаринголарингеальным рефлюксом и/или обратным движением содержимого желудка или паров кислой желудочной среды из желудка во внепищеводную область (определенную в контексте настоящего изобретения), такую как глотка и верхние дыхательные пути, включая ушной канал и носослезный проток; предпочтительно указанная смесь является смесью для применения при лечении пациентов, страдающих от гастроэзофагеальной рефлюксной болезни ГЭРБ.

Предпочтительно указанная композиция предназначена для применения при лечении пациентов, страдающих от гастроэзофагеальной рефлюксной болезни ГЭРБ. С другой стороны, композиция по изобретению предназначена для применения при лечении внепищеводных симптомов, расстройств или действий, вызванных или запускаемых фаринголарингеальным рефлюксом и/или обратным движением содержимого желудка или паров кислой желудочной среды из желудка во внепищеводную область, у пациентов, не страдающих от ГЭРБ или не диагностированных как страдающие от ГЭРБ.

Преимущественно указанная композиция предназначена для применения для защиты слизистых оболочек и для облегчения повреждения, вызванного в них. Указанные слизистые оболочки являются слизистыми оболочками гастроэзофагеальной области или внепищеводной области. Предпочтительно указанные слизистые оболочки являются

слизистыми оболочками внепищеводной области, определенной в контексте настоящего изобретения.

Кроме того, целью настоящего изобретения является превентивный и/или куративный способ лечения симптомов, расстройств или действий, вызванных или запускаемых гастроэзофагеальным рефлюксом или, с другой стороны, внеэзофагеальным рефлюксом, причем указанный способ лечения включает пероральное введение субъекту, нуждающемуся в этом, смеси или композиции по изобретению в твердой форме, описанной выше.

И последнее, целью настоящего изобретения является нетерапевтическое применение смеси или композиции по изобретению в твердой форме, описанной выше, для нетерапевтического лечения изменившегося физиологического состояния, возникшего из или связанного с гастроэзофагеальным рефлюксом или, с другой стороны, гастроэзофагеальным рефлюксом, причем указанный способ нетерапевтического применения включает пероральное введение субъекту, нуждающемуся в этом, смеси или композиции по изобретению.

Если не определено иное, указание, что композиция «включает» один или несколько компонентов, означает, что кроме одного или нескольких компонентов, указанных конкретно, присутствуют другие компоненты, даже несмотря на отсутствие необходимости их указания, означая, что композиция также может содержать исключительно такие компоненты, и указание, что композиция «состоит из» определенных компонентов, означает, что присутствие других компонентов исключается.

В настоящем изобретении термин «лечение» заболевания или расстройства используется для обозначения терапии, нацеленной на препятствование появлению такого заболевания или расстройства у субъекта, включая, но не исключительно, осложнение или действие имеющегося прежде заболевания или расстройства.

Если не указано иное, в настоящем изобретении проценты и количества компонента в смеси следует считать относящимися к массе такого компонента относительно общей массы смеси.

Если не указано иное, в настоящем изобретении в отношении величин числовых интервалов для заданной характеристики указание «от X до Y» включает крайние значения, т.е., X и Y, а также все возможные промежуточные величины.

Композиция согласно настоящему изобретению может предназначаться для применения у пациентов-людей или для применения в ветеринарии, например, без ограничения, к домашним животным, таким как собаки или кошки, или другим

млекопитающим. Предпочтительно композиция согласно настоящему изобретению применяется для людей.

Композиция по настоящему изобретению применяется для использования при лечении симптомов, расстройств, заболеваний или действий, вызванных или запускаемых обратным движением содержимого желудка, например, пепсина или паров кислой желудочной среды или желудочного или доуденального сока из желудка во внепищеводную область как у субъектов, страдающих от ГЭРБ, так и у субъектов, от ГЭРБ не страдающих.

Термин «медицинское устройство» в контексте настоящего изобретения используется согласно значению, указанному в Italian Legislative Decree n° 46, датированному 24 февраля 1997, соответствующему определению, предложенному Всемирной организацией здравоохранения, и доступному на http://www.who.int/medical_devices/full_definition/en/, т.е., оно указывает на вещество или другой продукт, используемый один или в комбинации, созданный изготовителем для использования у людей для целей диагностики, предупреждения, контроля, терапии или ослабления заболевания, причем продукт не осуществляет основного действия в организме или на теле человека, для которого он создан, ни фармакологическим, ни иммунологическим способом, ни путем метаболического процесса, но его функцией может быть помогать таким средствам.

Композицию (С) согласно настоящему изобретению также можно преимущественно использовать для куративного и/или превентивного лечения заболеваний, связанных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ), таких как пищевод Баррета, аденокарцинома дистального отдела пищевода и эзофагит, при связанных с ГЭРБ расстройствах, таких как дисфагия и одинофагия, как у субъектов, пораженных или страдающих от ГЭРБ, так и у субъектов, не пораженных или не страдающих от ГЭРБ, предпочтительно у субъектов, страдающих от гастроэзофагеальной рефлюксной болезни ГЭРБ.

Следует отметить, что использование (а) альгиновой кислоты или ее соли, (b) соли бикарбоната и/или соли карбоната щелочного металла или щелочноземельного металла и (с) симетикона или диметикона при лечении симптомов и заболеваний, вызванных гастроэзофагеальным рефлюксом во внепищеводной области, возможно как когда (а), (b) и (с) вводят одновременно, т.е., в смеси в одной композиции, так и когда (а), (b) и (с) вводят субъекту близко по времени в любом порядке и даже в комбинации только двух активных ингредиентов, в двух или трех отдельных композициях.

Обнаружено, что с композицией согласно изобретению возможно получить синергетическое действие компонентов (а), (b) и (с) для улучшения при и предотвращения расстройств и симптомов, прямо или косвенно вызванных или запускаемых гастроэзофагеальным рефлюксом и/или ларингофарингеальным рефлюксом и/или вообще обратным движением содержимого желудка или паров кислой желудочной среды из желудка, причем указанные расстройства или симптомы имеются во внепищеводной области, предпочтительно у пациентов, страдающих от ГЭРБ.

В предпочтительном воплощении композиция согласно настоящему изобретению предназначена для применения в качестве коадьюванта для процессов реэпителизации слизистой оболочки желудка и/или пищевода.

В одном воплощении композиция согласно настоящему изобретению находится в форме твердого препарата, такого как, например, порошок, капсула или таблетка.

Примеры эксципиентов, без ограничения, которые могут быть включены в композицию согласно настоящему изобретению, включают консерванты, антиоксиданты, стабилизаторы, загустители, модификаторы реологии, биоциды, добавки для цвета, буферы для рН и подобные.

Как композицию, так и смесь как цели настоящего изобретения получают с использованием методов, способов и оборудования, известных специалисту в данной области техники.

Воплощения (FRn) настоящего изобретения указаны ниже.

FR1. Смесь в твердой форме, включающая или, иначе, состоящая из

(а) альгиновой кислоты или ее соли, причем рассматривается соль щелочного металла или щелочноземельного металла;

(b) соли бикарбоната щелочного металла или щелочноземельного металла и/или соли карбоната щелочного металла или щелочноземельного металла;

(с) симетикона и/или диметикона.

FR2. Смесь согласно FR1, причем указанная альгиновая кислота представляет собой альгиновую кислоту, имеющую среднюю молекулярную массу от примерно 50 килодальтон до примерно 1000 килодальтон; предпочтительнее указанная альгиновая кислота имеет среднюю молекулярную массу от примерно 100 килодальтон до примерно 800 килодальтон.

FR3. Смесь согласно FR1 или FR2, причем указанная альгиновая кислота представляет собой альгиновую кислоту, имеющую среднюю молекулярную массу от примерно 200 килодальтон до примерно 600 килодальтон; предпочтительнее указанная

альгиновая кислота имеет среднюю молекулярную массу от примерно 300 килодальтон до примерно 400 килодальтон.

FR4. Смесь согласно FR1-FR3, причем указанная альгиновая кислота предпочтительно имеет среднюю молекулярную массу примерно 240000 дальтон (240 килодальтон – единиц атомной массы) и получена из морских водорослей.

FR5. Смесь согласно FR1-FR4, причем указанная альгиновая кислота находится предпочтительно в форме соли альгината, предпочтительнее указанную соль альгинат выбирают из группы, включающей или, иначе, состоящей из альгината натрия, альгината калия, альгината кальция или альгината магния.

FR6. Смесь согласно FR1-FR5, причем указанная соль бикарбонат щелочного металла или щелочноземельного металла выбирают из группы, включающей или, иначе, состоящей из бикарбоната натрия, бикарбоната калия, бикарбоната магния и бикарбоната кальция, и указанную соль карбонат щелочного металла или щелочноземельного металла выбирают из группы, включающей или, иначе, состоящей из карбоната натрия, карбоната калия, карбоната магния и карбоната кальция.

FR7. Смесь согласно FR1-FR6, причем указанный симетикон выбирают из группы, включающей симетикон 100, симетикон 30% эмульсию, эмульсию симетикона, Antifoam C100, Antifoam 30PD, Antifoam PD30, Antifoam 30 MG.

FR8. Смесь согласно FR1-FR7, причем указанный диметикон выбирают из группы, включающей или, иначе, состоящей из цетилдиметикона, стеарилдиметикона, стеароксидиметикона, бегеноксидиметикона и всех полимеров, принадлежащих к группе кополиолов диметиконов.

FR9. Смесь согласно FR8, причем указанные полимеры, принадлежащие к группе кополиолов диметиконов, выбирают из группы, включающей или, иначе, состоящей из диметикон ПЭГ-8 адипата, диметикон ПЭГ-8 бензоата, диметикон ПЭГ-7 фосфата, диметикон ПЭГ-10 фосфата, диметикон ПЭГ/PPG-20/23 бензоата, диметикона ПЭГ/PG-7 диметикона, ПЭГ-10 диметикона, ПЭГ-9 диметикона, ПЭГ-10 диметикона, ПЭГ-12 диметикона, ПЭГ-3 диметикона, ПЭГ-7 диметикона, ПЭГ-14 диметикона, ПЭГ/PPG-8/14 диметикона, ПЭГ/PPG-3/10 диметикона, ПЭГ/PPG-4/12 диметикона, ПЭГ/PPG-6/11 диметикона, ПЭГ/PPG-4 диметикона, ПЭГ/PPG-15/15 диметикона, ПЭГ/PPG-16/2 диметикона, ПЭГ/PPG-17/18 диметикона, ПЭГ/PPG-18/18 диметикона, ПЭГ/PPG-19/PPG-20/6 диметикона, ПЭГ/PPG-20/15 диметикона, ПЭГ/PPG-20/20 диметикона, ПЭГ/PPG-20/23 диметикона, ПЭГ/PPG-20/29 диметикона, ПЭГ/PPG-22/23 диметикона, ПЭГ/PPG-22/24 диметикона, ПЭГ/PPG-23/6 диметикона, ПЭГ/PPG-25/25 диметикона и ПЭГ/PPG-

27/27 диметикона.

FR10. Смесь согласно FR1-FR9, причем указанная смесь включает или, иначе, состоит из

- (а) альгината магния;
- (b) бикарбоната калия;
- (с) симетикона и/или диметикона.

FR11. Смесь согласно FR1-FR10, причем

- (а) указанная альгиновая кислота или ее соответствующая соль щелочного металла или щелочноземельного металла присутствуют в указанной смеси в массовом количестве от 20% до 70%, предпочтительно от 40% до 60%;

- (b) указанная соль бикарбонат щелочного или щелочноземельного металла и/или указанная соль карбонат щелочного или щелочноземельного металла присутствует в указанной смеси в массовом количестве от 5% до 30%, предпочтительно она присутствует в массовом количестве от 10% до 25%;

- (с) указанный симетикон и/или диметикон присутствует в указанной смеси в массовом количестве от 5% до 30%, предпочтительно он присутствует в массовом количестве от 10% до 25%.

FR12. Смесь согласно FR1-FR11, причем указанная композиция находится в твердой форме в форме порошка, гранул, крошки, капсул, таблеток, пластинок или драже.

FR13. Смесь согласно FR1-FR12, причем указанная смесь предназначена для применения при лечении симптомов, расстройств или действий, вызванных или запускаемых гастроэзофагеальным рефлюксом.

FR14. Смесь согласно FR1-FR12, причем указанная смесь предназначена для применения при лечении внепищеводных симптомов, расстройств или действий, вызванных или запускаемых фаринголарингеальным рефлюксом и/или обратным движением содержимого желудка или паров кислой желудочной среды из желудка во внепищеводную область, такую как глотка и верхние дыхательные пути, включая ушной канал и носослезный проток; предпочтительно указанная смесь представляет собой смесь для применения при лечении пациентов, страдающих от гастроэзофагеальной рефлюксной болезни ГЭРБ.

FR15. Смесь согласно FR1-FR12, причем указанная смесь предназначена для применения при защите слизистых оболочек и для ослабления повреждения, вызванного в них.

FR16. Композиция, включающая смесь согласно любому из FR1-FR12, и,

необязательно, по меньшей мере один эксципиент или добавку пищевого или фармацевтического сорта.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Смесь в твердой форме, включающая или, иначе, состоящая из

(а) альгиновой кислоты или ее соответствующей соли щелочного металла или щелочноземельного металла;

(b) соли бикарбоната щелочного металла или щелочноземельного металла и/или соли карбоната щелочного металла или щелочноземельного металла;

(с) симетикона и/или диметикона;

причем указанная смесь предназначена для применения в способе лечения внепищеводных симптомов, расстройств или действий, вызванных или запускаемых фаринголарингеальным рефлюксом и/или обратным движением содержимого желудка или паров кислой желудочной среды из желудка во внепищеводную область, причем указанную внепищеводную область выбирают из верхних дыхательных путей, включающих гортань, глотку, надгортанник, ротовую полость, носовую полость, околоносовые пазухи, ушного канала, включающего евстахиевы трубы и среднее ухо, глазного яблока (или глаза) и периокулярной зоны, включающей конъюнктиву и носослезный проток.

2. Смесь для применения по п.1, причем указанная смесь не включает антагонист рецептора H₂.

3. Смесь для применения по п. 1 или 2, причем указанная альгиновая кислота представляет собой альгиновую кислоту, имеющую среднюю молекулярную массу от примерно 50 килодальтон до примерно 1000 килодальтон; предпочтительно указанная альгиновая кислота имеет среднюю молекулярную массу от примерно 100 килодальтон до примерно 800 килодальтон.

4. Смесь для применения по предшествующим пп., причем указанная альгиновая кислота представляет собой альгиновую кислоту, имеющую среднюю молекулярную массу от примерно 200 килодальтон до примерно 600 килодальтон; предпочтительно указанная альгиновая кислота имеет среднюю молекулярную массу от примерно 300 килодальтон до примерно 400 килодальтон.

5. Смесь для применения по любому из предшествующих пп., причем указанная альгиновая кислота имеет среднюю молекулярную массу примерно 240000 дальтон (240 килодальтон – единиц атомной массы) и получена из морских водорослей.

6. Смесь для применения по любому из предшествующих пп., причем указанная альгиновая кислота находится в форме соли альгината, предпочтительно указанную соль альгинат выбирают из группы, включающей или, иначе, состоящей из альгината натрия,

альгината калия, альгината кальция и альгината магния.

7. Смесь для применения по любому из предшествующих пп., причем указанная соль бикарбонат щелочного металла или щелочноземельного металла выбирают из группы, включающей или, иначе, состоящей из бикарбоната натрия, бикарбоната калия, бикарбоната магния и бикарбоната кальция, и указанную соль карбонат щелочного металла или щелочноземельного металла выбирают из группы, включающей или, иначе, состоящей из карбоната натрия, карбоната калия, карбоната магния и карбоната кальция.

8. Смесь для применения по любому из предшествующих пп., причем указанный симетикон выбирают из группы, включающей или, иначе, состоящей из симетикона 100, симетикона 30% эмульсии, эмульсии симетикона, Antifoam C100, Antifoam 30PD, Antifoam PD30, Antifoam 30 MG.

9. Смесь для применения по любому из предшествующих пп., причем указанный диметикон выбирают из группы, включающей или, иначе, состоящей из цетилдиметикона, стеарилдиметикона, стеароксидиметикона, бегеноксидиметикона и всех полимеров, принадлежащих к группе кополиолов диметиконов.

10. Смесь для применения по п. 9, причем указанные полимеры, принадлежащие к группе кополиолов диметиконов, выбирают из группы, включающей или, иначе, состоящей из диметикон ПЭГ-8 адипата, диметикон ПЭГ-8 бензоата, диметикон ПЭГ-7 фосфата, диметикон ПЭГ-10 фосфата, диметикон ПЭГ/PPG-20/23 бензоата, диметикона ПЭГ/PG-7 диметикона, ПЭГ-10 диметикона, ПЭГ-9 диметикона, ПЭГ-10 диметикона, ПЭГ-12 диметикона, ПЭГ-3 диметикона, ПЭГ-7 диметикона, ПЭГ-14 диметикона, ПЭГ/PPG-8/14 диметикона, ПЭГ/PPG-3/10 диметикона, ПЭГ/PPG-4/12 диметикона, ПЭГ/PPG-6/11 диметикона, ПЭГ/PPG-4 диметикона, ПЭГ/PPG-15/15 диметикона, ПЭГ/PPG-16/2 диметикона, ПЭГ/PPG-17/18 диметикона, ПЭГ/PPG-18/18 диметикона, ПЭГ/PPG-19/PPG-20/6 диметикона, ПЭГ/PPG-20/15 диметикона, ПЭГ/PPG-20/20 диметикона, ПЭГ/PPG-20/23 диметикона, ПЭГ/PPG-20/29 диметикона, ПЭГ/PPG-22/23 диметикона, ПЭГ/PPG-22/24 диметикона, ПЭГ/PPG-23/6 диметикона, ПЭГ/PPG-25/25 диметикона и ПЭГ/PPG-27/27 диметикона.

11. Смесь для применения по любому из предшествующих пп., причем указанная смесь включает или, иначе, состоит из

- (a) альгината магния;
- (b) бикарбоната калия;
- (c) симетикона и/или диметикона.

12. Смесь для применения по любому из предшествующих пп., причем

- (а) указанная альгиновая кислота или ее соответствующая соль щелочного металла или щелочноземельного металла присутствует в указанной смеси в массовом количестве от 20% до 70% относительно общей массы смеси, предпочтительно от 40% до 60%;

- (b) указанная соль бикарбонат щелочного или щелочноземельного металла и/или указанная соль карбонат щелочного или щелочноземельного металла присутствует в указанной смеси в массовом количестве от 5% до 30% относительно общей массы смеси; предпочтительно она присутствует в массовом количестве от 10% до 25%;

- (с) указанный симетикон и/или диметикон присутствует в указанной смеси в массовом количестве от 5% до 30% относительно общей массы смеси, предпочтительно он присутствует в массовом количестве от 10% до 25%.

13. Смесь для применения по любому из предшествующих пп. 1-12, причем указанная смесь предназначена для применения в способе лечения пациентов, страдающих от гастроэзофагеальной рефлюксной болезни ГЭРБ.

14. Смесь для применения по любому из предшествующих пп. 1-13, причем указанная смесь предназначена для применения при защите слизистых оболочек и для ослабления повреждения, вызванного в них, причем указанные слизистые оболочки находятся в одной из указанных внепищеводных областей.

15. Композиция в твердой форме, включающая или, иначе, состоящая из указанной смеси по любому из предшествующих пп. 1-12 и по меньшей мере одного эксципиента или добавки пищевого или фармацевтического сорта, причем указанная композиция предназначена для применения при лечении внепищеводных симптомов, расстройств или действий, вызванных или запускаемых фаринголарингеальным рефлюксом и/или обратным движением содержимого желудка или паров кислой желудочной среды из желудка в одну из указанных внепищеводных областей по любому из пп. 1, 13 или 14.

16. Композиция для применения по п.15, причем указанная композиция не содержит антагонист рецептора H₂.

17. Композиция для применения по п. 15 или 16, причем указанная композиция находится в твердой форме – в форме порошка, гранул, крошки, капсул, таблеток, пластинок или драже.