

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **037070**(13) **B9**

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

- | | |
|--|--|
| <p>(15) Информация об исправлении
Версия исправления: 1 (W1 B1)
исправления в описании: стр.3</p> <p>(48) Дата публикации исправления
2021.03.29, Бюллетень №3'2021</p> <p>(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.02.02</p> <p>(21) Номер заявки
201890842</p> <p>(22) Дата подачи заявки
2016.09.30</p> | <p>(51) Int. Cl. <i>A61K 31/728</i> (2006.01)
<i>A61K 33/06</i> (2006.01)
<i>A61K 31/737</i> (2006.01)
<i>A61K 9/06</i> (2006.01)
<i>A61K 9/08</i> (2006.01)
<i>A61K 9/10</i> (2006.01)
<i>A61P 1/04</i> (2006.01)
<i>A61K 45/06</i> (2006.01)</p> |
|--|--|

**(54) КОМБИНАЦИЯ ГЛИКОЗАМИНОГЛИКАНОВ И АНТАЦИДНОГО АГЕНТА И
СОДЕРЖАЩАЯ ЕЕ КОМПОЗИЦИЯ**

- | | |
|---|---|
| <p>(31) UB2015A004158; UA2016A002869</p> <p>(32) 2015.10.01; 2016.04.26</p> <p>(33) IT</p> <p>(43) 2018.09.28</p> <p>(86) PCT/IB2016/001423</p> <p>(87) WO 2017/055909 2017.04.06</p> <p>(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
АФАРМ С.Р.Л. (IT)</p> | <p>(72) Изобретатель:
Пиццони Анджело, Пиццони Паоло
(IT)</p> <p>(74) Представитель:
Агуреев А.П., Фелицына С.Б. (RU)</p> <p>(56) WO-A2-2010136872
US-A1-2014107064
US-A-4676984</p> |
|---|---|

- (57) Изобретение относится к комбинации для профилактики и лечения повышенной кислотности желудочного сока и желудочно-пищеводного рефлюкса, содержащей гиалуроновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, хондроитинсульфат или его фармацевтически приемлемую соль, магалдрат и биоадгезивный агент. Гиалуроновая кислота и хондроитинсульфат находятся в форме солей щелочных металлов, в частности натрия. Комбинация является фиксированной комбинацией, в которой хондроитинсульфат натрия присутствует в количестве в 1,5-5 раз большем, а магалдрат - в количестве в 3-20 раз большем, чем гиалуронат натрия. Предпочтительно соотношение гиалуронат натрия:хондроитинсульфат натрия:магалдрат составляет 1:2,5:(10-13). Комбинация входит в состав фармацевтической композиции для профилактики и лечения повышенной кислотности желудочного сока и желудочно-пищеводного рефлюкса, которая дополнительно содержит по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент. Фармацевтическая композиция представлена в единичной дозированной форме, содержащей 30-100 мг гиалуроната натрия, 80-200 мг хондроитинсульфата натрия и 400-600 мг магалдрата и может дополнительно содержать по меньшей мере один биоадгезивный полимер в суммарном количестве 100-400 мг. Указанный биоадгезивный полимер выбран из группы, состоящей из полоксамеров, сополимеров этиленоксида и пропиленоксида, винилпирролидоновых полимеров и производных целлюлозы.

B9**037070****037070****B9**

Область техники, к которой относится изобретение

Данное изобретение относится к комбинации гиалуроновой кислоты, хондроитинсульфата и по меньшей мере одного антацидного агента, в частности магалдрата, для предотвращения и лечения повышенной кислотности желудочного содержимого, желудочно-пищеводного рефлюкса и связанных с ними патологических состояний. Более конкретно указанная комбинация используется при получении композиций, предназначенных для перорального применения, вместе по меньшей мере с одним фармацевтическим носителем и предпочтительно содержит также биоадгезивный агент.

Предшествующий уровень техники

Повышенная кислотность содержимого желудка и обусловленная ею изжога - весьма часто встречающиеся симптомы, от которых страдают едва ли не все взрослые люди. Повышение кислотности желудочного содержимого может быть следствием нескольких факторов. Это может быть эпизодическое явление, связанное с чересчур большим количеством съеденной пищи или с ее характером (трудностью переваривания), со стрессом, принимаемыми лекарственными препаратами, чрезмерным потреблением алкоголя или табакокурением. Но изжога может стать и постоянной проблемой, например, при хроническом гастрите или того хуже - язве.

Гликозаминогликаны, или мукополисахариды - это полисахариды, молекулы которых состоят из повторяющихся звеньев, образованных остатками уроновых кислот (глюкуроновой или идуроновой), соединенных связями $\beta(1\rightarrow4)$ или $\beta(1\rightarrow3)$ с остатками аминокислот, а именно гексозаминов - глюкозамина или галактозамина. Остатки гексозаминов и уроновых кислот могут быть тем или иным образом сульфатированы. В группу гликозаминогликанов включают гепаринсульфат, гепарансульфат, а также гиалуроновую кислоту и хондроитинсульфат. В физиологических условиях гликозаминогликаны входят в состав протеогликанов, в молекулах которых сердцевинный белок через связующие трисахаридные участки соединен с несколькими гликозаминогликановыми цепями. Структура протеогликанов обеспечивает выполнение ими их биологических функций в межклеточном матриксе, связанных с "улавливанием" различных метаболитов, высвобождением белков и факторов роста.

В частности, хондроитинсульфат входит в состав хрящевой ткани, эпителиальной части слизистой оболочки желудка и уротелия. Хрящам он придает должную эластичность и определяет их общую стабильность, в слизистой желудка хондроитинсульфат играет роль в ее защите от воздействия кислоты, а в уротелии - в защите от калия. При заболеваниях, сопровождающихся пониженным содержанием хондроитинсульфата, например при гастрите или интерстициальном цистите, введение этого вещества помогает ослабить воспаление и повреждение тканей. Выделенный хондроитинсульфат обычно характеризуется средней молекулярной массой от 10000 до 50000 Да. Путем биосинтеза хондроитинсульфат может быть получен, начиная с полисахарида K4, например способом, описанным в EP № 1304338. Такой хондроитинсульфат имеет среднюю молекулярную массу от 12000 до 15000 Да, хотя можно получить продукты с большей или меньшей молекулярной массой.

Гиалуроновая кислота обычно встречается в природе в виде нессульфатированных макромолекул регулярного строения, образованных линейно соединенными дисахаридными звеньями, каждое из которых состоит из остатка глюкуроновой кислоты, связанного по типу $\beta(1\rightarrow3)$ с молекулой N-ацетилглюкозамина. Хондроитинсульфат представлен главным образом двумя несколько различающимися формами, а именно хондроитин-4-сульфатом (ChSA) и хондроитин-6-сульфатом (ChSC). В хондроитинсульфате повторяются дисахаридные звенья, содержащие остаток глюкуроновой кислоты, присоединенный связью $\beta(1\rightarrow3)$ к остатку галактозамина, сульфатированного в положении 4 либо 6. В одной и той же полимерной молекуле имеются группы как ChSA, так и ChSC. Иногда в полимерной молекуле может быть некоторое количество десульфатированных или нессульфатированных дисахаридных звеньев. В протеогликаны стержневой (сердцевинный) белок ковалентно связан с цепями гликозаминогликанов, в том числе хондроитинсульфата; такая макромолекула образует агрегат с длинной цепью гиалуроновой кислоты, так что получается вещество с очень высокой вязкостью, обусловленной как большой молекулярной массой, так и специфической структурой.

Выделенная гиалуроновая кислота характеризуется средней молекулярной массой порядка 10^5 - 10^6 Да.

Известно множество так называемых антацидных препаратов, которые влияют на повышенную кислотность желудочного содержимого и на желудочно-пищеводный рефлюкс; это влияние может быть непосредственным, то есть такой препарат изменяет pH на слизистой оболочке желудка, или же опосредованным, когда препарат подавляет секрецию кислоты клетками желудка.

Магалдрат - это международное непатентованное наименование моногидратов оксидов алюминия и магния; этот препарат часто применяется в качестве антацидного средства при лечении язвы двенадцатиперстной кишки, язвы желудка и желудочно-пищеводного рефлюкса.

Цели изобретения

Цель данного изобретения - предложить комбинацию активных ингредиентов, полезных для лечения повышенной кислотности желудочного содержимого и/или желудочно-пищеводного рефлюкса и связанных с ними патологических состояний, которая отличалась бы хорошей переносимостью и в то же

время обеспечивала защиту клеток.

Другая цель данного изобретения - предложить фармацевтические композиции, содержащие указанную комбинацию, и их терапевтическое применение.

Также цель данного изобретения состоит в том, чтобы предложить комбинацию активных ингредиентов, полезных для лечения повышенной кислотности желудочного содержимого, желудочно-пищеводного рефлюкса и связанных с ними патологических состояний, которая позволяла бы снизить дозу антацидного агента по сравнению с обычно применяемыми дозами таких агентов.

Описание изобретения

Обнаружено, что комбинация гиалуроновой кислоты, хондроитинсульфата и антацидного агента, предпочтительно магалдрата, обладает терапевтической ценностью, в частности может использоваться при получении фармацевтических композиций, предназначенных для лечения повышенной кислотности желудочного содержимого и желудочно-пищеводного рефлюкса, а также связанных с ними патологических состояний.

Таким образом, в одном из аспектов данного изобретения его объектом является комбинация гиалуроновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли, хондроитинсульфата или его фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере одного антацидного агента.

Антацидным агентом или антацидным средством в настоящем документе называется вещество, которое может ослабить изжогу, характерную при усиленной секреции кислоты в желудке.

Таким образом, в настоящем документе термины "антацидное средство" и "антацидный агент" охватывают агенты, ослабляющие указанные выше симптомы как непосредственно - нейтрализуя эффект кислотности желудочного содержимого, так и опосредованно - путем подавления секреции кислоты в желудке.

Из числа антацидных агентов непосредственного действия по данному изобретению предпочтительны магалдрат, сукральфат, цитраты (например, натрия или калия), магния оксид, магния гидроксид, магния карбонат, магния силикаты (например, трисиликат магния), основной аминокромоген алюминия, гидратированный оксид алюминия, гидроксиды алюминия, бикарбонаты (например, бикарбонат натрия), карбонаты (например, карбонат кальция), альгиновая кислота, альгинат натрия, фосфат кальция, гидротальцит, алюминия глицинат, галактансульфат, миртекаин (например, миртекаина лаурилсульфат), палыгорскит и их смеси.

Антацидные агенты опосредованного действия включают, например, ингибиторы протонного насоса и антагонисты H₂-рецепторов.

Из числа ингибиторов протонного насоса по данному изобретению предпочтительны, например, пантопразол, эзомепразол, лансопразол, эзомепразол, омепразол, рабепразол, илапразол, тенатопразол, декслансопразол, рабепразол и их фармацевтически приемлемые соли.

Из числа антагонистов H₂-рецепторов по данному изобретению предпочтительны, например, ранитидин гидрохлорид, циметидин, фамотидин, низатидин, роксатидин и их фармацевтически приемлемые соли.

По данному изобретению можно сочетать и другие антацидные агенты.

По одному из особенно предпочтительных воплощений данного изобретения антацидным агентом служит магалдрат - сам по себе (что предпочтительно) или же в сочетании с другими антацидными агентами.

Гиалуроновая кислота и хондроитинсульфат по данному изобретению используются предпочтительно в виде их солей щелочных металлов, например натрия или калия, причем предпочтительны соли натрия. Если не указано иного, то приведенные в настоящем документе дозы гиалуроновой кислоты и хондроитинсульфата относятся к гиалуронату натрия и хондроитинсульфату натрия.

Комбинацией по данному изобретению предпочтительно является определенное сочетание гиалуроната натрия, хондроитинсульфата натрия и антацидного агента. Относительные количества активных ингредиентов в этой комбинации могут варьировать. Например, в массовом количестве относительно гиалуроната натрия можно брать в 1,5-5 раз больше хондроитинсульфата, например в 2-3 раза больше, и в 3-20 раз больше магалдрата, например в 5-15 раз больше.

Предпочтительно комбинация по данному изобретению состоит из гиалуроната натрия, хондроитинсульфата натрия и магалдрата в соотношении около 1:2,5:(12-13), соответственно.

Однако можно использовать и другие соотношения этих ингредиентов, и они также входят в объем данного изобретения.

В случае антацидных агентов, действующих не напрямую, а путем подавления секреции кислоты в желудке, дозу такого агента специалист в данной области техники выбирает, исходя из обычно применяемой терапевтической дозы конкретного вещества.

В другом аспекте данного изобретения его объектом являются фармацевтические композиции, содержащие описанную выше комбинацию, и их терапевтическое применение, в частности для лечения повышенной кислотности желудочного содержимого, желудочно-пищеводного рефлюкса и связанных с ними патологических состояний.

Для этого предполагаемого применения комбинацию веществ по данному изобретению включают в

состав композиций, предназначенных для перорального введения, вместе с обычно используемыми фармацевтическими носителями.

Гиалуроновую кислоту используют предпочтительно в форме натриевой соли со средней молекулярной массой не менее 10^5 Да.

Хондроитинсульфат предпочтительно имеет среднюю молекулярную массу от 5000 до 50000 Да, предпочтительно от 10000 до 50000 Да, предпочтительно от 12000 до 30000 Да.

Композиции по данному изобретению представлены предпочтительно пригодными для перорального приема лекарственными формами в виде разовых доз, например твердыми формами, такими как таблетки, порошки или гранулы, упакованные в индивидуальные пакетики (плоские или в форме трубочки), или же жидкими формами, например растворами или суспензиями для перорального применения, расфасованными в виде разовых доз. Указанные лекарственные формы содержат на одну дозу предпочтительно 30-200 мг гиалуроновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли, 50-500 мг хондроитинсульфата или его фармацевтически приемлемой соли и 300-1000 мг магалдрата.

В одном из предпочтительных воплощений данного изобретения предлагаемые композиции содержат 30-100 мг гиалуроната натрия, 80-200 мг хондроитинсульфата натрия и 400-600 мг магалдрата.

Предпочтительные композиции по данному изобретению содержат около 40 мг гиалуроната натрия, около 100 мг хондроитинсульфата натрия и около 500 мг магалдрата.

Для получения фармацевтических композиций по данному изобретению магалдрат можно использовать в твердой форме или в виде суспензии (или пасты); предпочтительно брать магалдрат в виде суспензии, например в виде 20%-ной суспензии. В таком виде магалдрат имеется в продаже.

Носители, пригодные для таблеток по данному изобретению, включают, например, крахмал, целлюлозу и их производные; агенты, способствующие скольжению, например тальк, стеариновую кислоту или стеарат магния; разбавители, например тальк, порошок целлюлозы, лактозу, полиэтиленгликоль, крахмал (например, кукурузный), маннит, сорбит; дезагрегирующие агенты, например микрокристаллическую целлюлозу или кросповидон; связующие агенты, например метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу натрия; подсластители, например сахарозу, декстрозу, маннит, сахарин; или ароматизирующие агенты, например природные или синтетические масла.

Носители для распадающихся таблеток, предназначенных для перорального применения путем разжевывания, включают, например, агенты, улучшающие скольжение, связующие агенты, подсластители, ароматизирующие агенты, биоадгезивные вещества или дезагрегирующие агенты.

Носители для жидких форм - растворов или суспензий (обычно водных) включают, например, антиоксиданты (например, метабисульфит натрия или сульфит натрия), загустители (например, микрокристаллическую целлюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу или поливинилпирролидон), камеди (например, ксантановую камедь), консерванты (например, метилпарабен, этилпарабен, этилендиаминтетраацетат натрия, бензоат натрия или соли щелочных металлов и аскорбиновой кислоты), а также ароматизирующие агенты и подсластители.

Подсластители, содержащиеся в таблетках для перорального применения путем разжевывания и в жидких суспензиях или растворах, могут быть представлены природными сахарами, при необходимости восстановленными, например сахарозой, декстрозой, ксилитом, маннитом или сорбитом, или синтетическими продуктами, например сахаринатом натрия или аспартамом. Можно добавлять также закисляющие агенты.

В качестве ароматизирующих агентов по изобретению используют фармацевтически приемлемые ароматизаторы и агенты, придающие тот или иной вкус, из числа синтетических или природных масел; для этого пригодны природные масла, выделенные из растений (вегетативных частей, цветков, плодов), например из корицы, мяты, аниса и цитрусовых (листьев, плодов, в частности апельсина и/или лимона, лайма и грейпфрута), горького миндаля и их комбинации. Предпочтительно использовать ароматические вещества, определяющие вкус и аромат карамели, молока, шоколада, ванили или эвкалипта, а также фруктовые эссенции, в частности яблочную, грушевую, персиковую, клубничную, абрикосовую, апельсиновую, лимонную и виноградную.

Композиции по изобретению имеют состав, пригодный для перорального применения, предпочтительно в жидкой форме, где активные ингредиенты смешаны с биоадгезивным агентом, обеспечивающим прилипание к стенке пищевода, в сочетании с активными ингредиентами по данному изобретению; таким образом, эти композиции защищают или заживляют поврежденный эпителий.

Так, в одном из предпочтительных воплощений данного изобретения предлагаемая композиция содержит гиалуроновую кислоту, хондроитинсульфат (как первый, так и второй компоненты предпочтительно в форме натриевой соли) и по меньшей мере один антацидный агент, предпочтительно магалдрат, вместе с фармацевтически приемлемым носителем, содержащим по меньшей мере один растворимый в воде биоадгезивный агент. Благодаря включению в состав композиции биоадгезивных агентов создаются новые жидкие композиции для перорального приема, обладающие вязкостью, особенно подходящей для терапевтического применения по данному изобретению.

Комбинация и композиции по изобретению предпочтительно не содержат белков; здесь формулировка "не содержат белков" означает, что входящие в их состав активные ингредиенты являются очи-

шенными продуктами, содержащими менее 1% белковых соединений. Благодаря этому риск возникновения аллергических реакций у индивидов, которым вводят указанные комбинацию или композиции, значительно снижен.

Биоадгезивные вещества - это соединения, известные своей способностью обеспечивать прилипание активных ингредиентов к местам, в которых нужно желаемое воздействие при местном введении препарата или в которых нужно образовать покров на каком-либо участке в организме.

Предпочтительные жидкие композиции по изобретению обладают вязкостью, подходящей для введения активных ингредиентов при использовании простых или однодозовых емкостей, которые готовы для немедленного воспроизводимого применения. Вязкость жидкой композиции по данному изобретению предпочтительно составляет 6000-7000 сП, в среднем 6500 сП (при измерении, описанном в экспериментальной части настоящего документа).

Таким образом, в этом предпочтительном воплощении изобретения предлагается жидкая композиция на водной основе для перорального применения, содержащая описанную выше комбинацию веществ по данному изобретению, в частности предпочтительную комбинацию, указанную выше, и биоадгезивный агент, который присутствует предпочтительно в суммарной концентрации от 0,5 до 4% (мас./мас.) относительно общей массы композиции, предпочтительно около 2,5-3% (мас./мас.).

Поскольку гиалуроновая кислота и хондроитинсульфат сами являются полимерными соединениями с высокой вязкостью и высокой биоадгезивностью, желательнее использовать полимеры, полностью совместимые с этими активными ингредиентами.

Указанные совместимые биоадгезивные полимеры выбирают, например, из группы, состоящей из полоксамеров, например сополимеров этиленоксида и пропиленоксида (в частности, полоксамера 407), винилпирролидоновых полимеров (например, поливинилпирролидона Kw 24-32), соответствующих молекулярной массе 40000, и производных целлюлозы, например гидроксипропилцеллюлозы.

Указанные водорастворимые агенты, влияющие на вязкость, с высокой биоадгезивностью, например полоксамер 407, поливинилпирролидон или гидроксипропилцеллюлозу, предпочтительно смешивают с гиалуроновой кислотой, характеризующейся молекулярной массой от 100 до 3000 кДа, хондроитинсульфатом с молекулярной массой 5-40 кДа и магалдратом, в результате чего получают прозрачный раствор. Указанный раствор вполне можно использовать в качестве жидкой фармацевтической формы с отличной антацидной активностью.

Помимо основных компонентов и биоадгезивных агентов предпочтительные композиции по изобретению могут содержать консерванты для того, чтобы повысить стабильность композиции, а также подсластители, ароматизирующие агенты и при необходимости красители, чтобы улучшить и оптимизировать органолептические свойства жидкого препарата для перорального применения.

Консерванты, например бензоат натрия, сорбиновая кислота и их соли, в частности сорбат калия, этилендиаминтетрауксусная кислота (EDTA) и ее соли, и парабены, например метилпарабен и этилпарабен, могут содержаться в композиции по данному изобретению в концентрации от 0,01 до 0,4% (мас./мас.).

В качестве подсластителей можно использовать природные сахара, при необходимости восстановленные, например сахарозу, декстрозу, ксилит, маннит или сорбит, либо синтетические продукты, например сахарин натрия или аспартам.

Ароматизирующие агенты специалист в данной области техники выбирает исходя из органолептических свойств композиции. Ароматизирующие агенты можно выбирать из группы, состоящей из фармацевтически и диетологически приемлемых ароматических веществ и веществ, определяющих вкус, синтетических масел или природных масел, выделяемых из растений (листьев, цветков, плодов), и их комбинаций, например масел, выделенных из корицы, мяты, аниса и цитрусовых (листьев, плодов, в частности апельсина и/или лимона, лайма и грейпфрута), горького миндаля. Также предпочтительно использовать ароматические вещества, определяющие вкус и аромат карамели, молока, шоколада, ванили или эвкалипта, а также фруктовые эссенции, в частности яблочную, грушевую, персиковую, клубничную, абрикосовую, апельсиновую, лимонную и виноградную. Предпочтительны ароматизаторы, происходящие из мяты или фруктов, например винограда, вишен или цитрусовых, в частности апельсина и лимона, и их смесей.

Предпочтительные жидкие композиции для перорального применения, содержащие гликозаминогликаны, по изобретению являются водными смесями, предпочтительно в лекарственной форме для разового приема, причем одна доза содержит:

- (a) гиалуронат натрия в количестве 30-100 мг;
- (b) хондроитинсульфат натрия в количестве 80-200 мг;
- (c) магалдрат в количестве 400-600 мг и
- (d) по меньшей мере один биоадгезивный полимер в количестве (суммарно) 100-400 мг, вместе с обычно используемыми носителями и другими эксципиентами, причем указанная разовая доза содержится в объеме (суммарно) 10 мл.

В жидких композициях по данному изобретению pH составляет предпочтительно от 7,8 до 8,4.

Особенно предпочтительные композиции по изобретению представлены в экспериментальной час-

ти настоящего документа. Одной из особенно предпочтительных композиций является композиция из примера 1.

Разовая доза лекарственной формы может быть упакована в пакетик, небольшой стеклянный или пластиковый флакон или любую другую емкость, используемую в фармацевтическом производстве, в том числе в емкости, содержащие более одной дозы, хотя по данному изобретению предпочтительны однодозовые емкости, например пакетики в форме трубочки.

Разовую дозу композиции по данному изобретению в пакетике следует принимать непосредственно.

Предпочтительные жидкие композиции для перорального применения по данному изобретению можно получать известными в фармацевтическом производстве методами.

В другом аспекте изобретения предлагается способ получения жидкой композиции для перорального применения, отличающийся тем, что в подходящий реактор загружается очищенная вода и нагревается до температуры 60°C. Туда могут быть добавлены полимеры типа целлюлозы и камеди; их добавляют при перемешивании и оставляют смесь перемешиваться до полного растворения. Не прекращая перемешивать, прибавляют гиалуронат натрия и хондроитинсульфат. Также прибавляют антацидный агент (предпочтительно магалдрат в виде суспензии, как описано выше) и биоадгезивный агент, а затем желаемые консерванты и ароматизирующие агенты, после чего перемешивание продолжают еще несколько десятков минут.

Предпочтительные жидкие композиции для перорального применения по изобретению ценны тем, что позволяют легко ввести в организм комбинацию по данному изобретению даже в высоких дозах жидкой формы с нужной биоадгезивностью. В частности, эти композиции пригодны для лечения или предотвращения повышенной кислотности желудочного содержимого, желудочно-пищеводного рефлюкса и связанных с ними патологических состояний, например язв двенадцатиперстной кишки и желудка, рефлюкс-эзофагита и гастродуоденита.

Заявитель провел испытания композиции по изобретению, представленной в примере 1, и это продемонстрировало комбинация веществ по данному изобретению, в частности комбинация, содержащая биоадгезивный агент, как описано выше, особенно эффективна при лечении повышенной кислотности желудочного содержимого, желудочно-пищеводного рефлюкса и связанных с ними патологических состояний. Кроме того, комбинация веществ по данному изобретению позволяет снизить разовую дозу антацидных агентов непосредственного действия по сравнению с теми дозами этих агентов, которые обычно применяются в терапевтических целях, и/или сократить дозировку. Например, эта комбинация позволила снизить дозу магалдрата в суммарной разовой дозе препарата по сравнению с обычно применяемой его дозировкой для терапевтических целей, составляющей около 800 мг за один прием 4 раза в сутки (суточная доза 3,2 г); в проведенных нами опытах композицию по примеру 1 вводили лишь два раза в сутки, и суточная доза составляла 1 г, но это давало лучший эффект нежели обычно применяемая в настоящее время терапия.

Присутствие гликозаминогликанов, в частности гиалуроновой кислоты, позволяет достичь защитного для клеток эффекта, способствуя заживлению в местах повреждения клеток слизистой оболочки желудка и пищевода из-за повышенной кислотности желудочного содержимого.

В других аспектах изобретения его объектом является способ лечения или предотвращения повышенной кислотности желудочного содержимого, желудочно-пищеводного рефлюкса и связанных с ними патологических состояний, включающий введение нуждающемуся в том индивиду комбинации веществ или композиций по данному изобретению.

Изобретение иллюстрируется приведенными ниже примерами. В этих примерах использовались очищенный гиалуронат натрия, выделенный со средней молекулярной массой около 10⁶ Да, и очищенный хондроитинсульфат натрия, выделенный со средней молекулярной массой около 30000 Да.

Пример 1.

Получали жидкую композицию в однодозовой упаковке (пакетики в форме трубочки) объемом 10 мл.

Ингредиенты мг/10 мл

Гиалуронат натрия	46,719
Хондронтинсульфат натрия	116,798
Ксилит (порошок Xylisorb 300)	1262,315
Полоксамер	407 303,000
Поливинилпирролидон	280,517
Бензоат натрия	10,523
Сорбат калия	21,035
Ароматизатор	2,336
Магалдрат (20%-ная суспензия)	2500,000
Сукралоза	1,685
Ксантановая камедь	17,969
Вода	667,660

Пример 2.

Получали жидкую композицию в однодозовых пакетиках объемом 10 мл.

Ингредиенты мг/10 мл

Ксантановая камедь	28
Гидроксипропилметилцеллюлоза	165
Гиалуронат натрия	41
Хондроитинсульфат	103
Ксилит С	2473
Полоксамер 407	297
Поливинилпирролидон	275
Магалдрат	500
Параметилпарабен	11
Параэтилпарабен	11
Ароматизатор	Сколько потребуется
Закисляющий агент	Сколько потребуется
Вода	Сколько потребуется

Пример 3.

Получали жидкую композицию в однодозовых пакетиках объемом 10 мл.

Ингредиенты мг/10 мл

Гиалуронат натрия	68,926
Хондроитинсульфат натрия	172,288
Ксилит (порошок Xylisorb 300)	2481,132
Полоксамер 407	148,889
Поливинилпирролидон	275,683
Бензоат натрия	10,342
Сорбат калия	20,672
Ароматизатор	2,296
Магалдрат	529,671
Вода	Сколько потребуется

Пример 4.

Получали жидкую композицию в однодозовых пакетиках объемом 10 мл.

Ингредиенты мг/10 мл

Ксантановая камедь	28
Гидроксипропилметилцеллюлоза	165
Гиалуронат натрия	41
Хондроитинсульфат натрия	103
Ксилит С	2473
Полоксамер 407	297
Поливинилпирролидон	275
Сукральфат	1,000
Параметилпарабен	11
Параэтилпарабен	11
Ароматизатор	Сколько потребуется
Закисляющий агент	Сколько потребуется
Вода	Сколько потребуется

Пример 5.

Получали жидкую композицию в однодозовых пакетиках объемом 10 мл.

Ингредиенты мг/10 мл

Гиалуронат натрия	68,926
Хондроитинсульфат натрия	172,288
Ксилит (порошок Xylisorb 300)	2481,132
Полоксамер 407	148,889
Поливинилпирролидон	275,683
Бензоат натрия	10,342
Сорбат калия	20,672
Ароматизатор	2,296
Гидроксид магния и гидратированный оксид алюминия	600
Вода	Сколько потребуется

Пример 6. Способ получения композиции по примеру 1.

В совершенно чистый и дезинфицированный смеситель загружают очищенную воду. Включают нагревание, установив температурный режим на 60°C. При 60°C в смеситель добавляют, перемешивая, гидроксипропилметилцеллюлозу и ксантановую камедь; оставляют перемешиваться до полного растворения. После этого прибавляют гиалуронат натрия и хондроитинсульфат натрия. Перемешивают и также при перемешивании прибавляют полоксамер, поливинилпирролидон и магалдрат. Добавляют ксилит и оставляют перемешиваться еще на 40 мин. Затем дают остыть и прибавляют, перемешивая, парабены и ароматизирующие агенты. Доводят pH полученной смеси до нужного значения с помощью закисляющего агента и перемешивают в течение по меньшей мере 15 мин.

Пример 7. Определение вязкости композиции по примеру 1.

Получение образца.

Из приготовленной порции смеси отбирают 200 мл и доводят температуру образца до 25-26°C.

Оборудование.

Вискозиметр Brookfield DV - II plus.

Измерение с помощью вискозиметра Brookfield DV-II plus.

Вискозиметр следует откалибровать по стандартам контроля качества.

1. Включите прибор, установив выключатель питания на его задней панели в положение "ON" ("включено") и проведите автоматическую установку нуля.

2. Закрепите прибор на штативе в положении для измерений.

3. Наверните подходящий шпindel (по часовой стрелке) и проводите измерения по следующей схеме:

RV1	500 - 1500 сП
RV2	1500 - 5000 сП
RV3	5000 - 15 000 сП
RV4	15 000 - 25 000 сП
RV5	25 000 - 50 000 сП
RV6	50 000 - 150 000 сП
RV7	150 000 - 500 000 сП

Погрузите шпindel в образец.

4. Выберите на панели прибора тип шпинделя.

5. Выберите на панели прибора скорость вращения.

6. Выберите единицу измерения - сантипуаз (сП).

7. Нажмите кнопку "Motor ON/OFF", проведите измерение при скорости 4 и при скорости 10 и рассчитайте вязкость как среднее арифметическое полученных значений в сантипуазах.

Для композиции по примеру 1 были получены значения вязкости в диапазоне 6000-7000 сП (среднее значение 6500 сП).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Комбинация для профилактики и лечения повышенной кислотности желудочного сока и желудочно-пищеводного рефлюкса, содержащая гиалуроновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, хондроитинсульфат или его фармацевтически приемлемую соль, магалдрат и биоадгезивный агент.

2. Комбинация по п.1, в которой гиалуроновая кислота и хондроитинсульфат находятся в форме солей щелочных металлов.

3. Комбинация по п.1 или 2, содержащая гиалуроновую кислоту и хондроитинсульфат в форме солей натрия.

4. Комбинация по п.2 или 3, характеризующаяся тем, что она является фиксированной комбинацией, в которой хондроитинсульфат натрия присутствует в количестве в 1,5-5 раз больше, а магалдрат - в количестве в 3-20 раз больше, чем гиалуронат натрия.

5. Комбинация по п.4, в которой соотношение гиалуронат натрия:хондроитинсульфат натрия:магалдрат составляет 1:2,5:(10-13).

6. Фармацевтическая композиция для профилактики и лечения повышенной кислотности желудочного сока и желудочно-пищеводного рефлюкса, содержащая комбинацию по любому из пп.1-5 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

7. Фармацевтическая композиция по п.6, представленная в единичной дозированной форме, содержащей 30-100 мг гиалуроната натрия, 80-200 мг хондроитинсульфата натрия и 400-600 мг магалдрата.

8. Фармацевтическая композиция по п.6, характеризующаяся тем, что биоадгезивный агент представляет собой биоадгезивный полимер.

9. Фармацевтическая композиция по п.8, характеризующаяся тем, что она представлена в единичной жидкой дозированной форме, которая содержит гиалуронат натрия в количестве 30-100 мг; хондроитинсульфат натрия в количестве 80-200 мг;

магалдрат в количестве 400-600 мг и

по меньшей мере один биоадгезивный полимер в суммарном количестве 100-400 мг.

10. Фармацевтическая композиция по п.8 или 9, характеризующаяся тем, что она представлена в единичной жидкой дозированной форме, которая содержит

гиалуронат натрия в количестве 35-45 мг;

хондроитинсульфат натрия в количестве 90-110 мг;

магалдрат в количестве 450-550 мг и

по меньшей мере один биоадгезивный полимер в суммарном количестве 250-350 мг.

11. Фармацевтическая композиция по любому из пп.8-10, характеризующаяся тем, что указанный биоадгезивный полимер выбран из группы, состоящей из полуксамеров, сополимеров этиленоксида и пропиленоксида, винилпирролидоновых полимеров и производных целлюлозы.

12. Фармацевтическая композиция по любому из пп.8-11, характеризующаяся тем, что указанный биоадгезивный полимер является полуксамером 407, представляющим собой сополимер этиленоксида и пропиленоксида.

