

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **044977**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

- | | |
|---|---|
| (45) Дата публикации и выдачи патента
2023.10.18 | (51) Int. Cl. <i>A61K 31/695</i> (2006.01)
<i>A61K 31/80</i> (2006.01)
<i>A61K 33/06</i> (2006.01)
<i>A61K 33/00</i> (2006.01)
<i>A61P 21/02</i> (2006.01) |
| (21) Номер заявки
202192257 | |
| (22) Дата подачи заявки
2020.02.14 | |

(54) КОМБИНАЦИЯ КРЕМНИЯ И МАГНИЯ ДЛЯ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ МЫШЕЧНЫХ СУДОРОГ

- | | |
|--|--|
| (31) 19157526.5 | (56) WO-A1-2016201449 |
| (32) 2019.02.15 | US-A1-2005220865 |
| (33) EP | WO-A1-9847519 |
| (43) 2021.11.01 | SCOTT R GARRISON ET AL.:
"Magnesium for skeletal muscle cramps",
COCHRANE DATABASE OF SYSTEMATIC
REVIEWS, 12 September 2012 (2012-09-12),
XP055605267, US, ISSN: 1465-1858, DOI:
10.1002/14651858.CD009402. pub2, abstract, page 6,
column 2, paragraph 1 |
| (86) PCT/EP2020/053912 | LELA MUNJAS JURKIC ET AL.: "Biological
and therapeutic effects of ortho-silicic acid
and some ortho-silicic acid-releasing compounds:
New perspectives for therapy", NUTRITION &
METABOLISM, BIOMED CENTRAL, LONDON,
GB, vol. 10, no. 1, 8 January 2013 (2013-01-08),
page 2, XP021137105, ISSN: 1743-7075, DOI:
10.1186/1743-7075-10-2, abstract page 4 - page 6 |
| (87) WO 2020/165415 2020.08.20 | |
| (71)(73) Заявитель и патентовладелец:
БИО МИНЕРАЛЗ НВ (BE) | |
| (72) Изобретатель:
Колсаг Баудевейн Луис Рене Андре,
Ван Ворен Кристианне Аугуста
Адольф (BE) | |
| (74) Представитель:
Фелицына С.Б. (RU) | |

(57) Предложено применение фармацевтической комбинации, содержащей фармацевтически эффективное количество биодоступного кремния и фармацевтически эффективное количество биодоступного соединения магния, для предупреждения, ингибирования или лечения мышечных судорог. Кроме того, предложена фармацевтическая комбинация для предупреждения, ингибирования или лечения мышечных судорог, содержащая фармацевтически эффективное количество биодоступного кремния, соответствующее суточной дозе, составляющей по меньшей мере 3 мг элементарного кремния, и фармацевтически эффективное количество соединения магния, соответствующее суточной дозе, составляющей 50-500 мг элементарного магния, где фармацевтическая комбинация представляет собой фармацевтическое сочетание отдельных дозированных форм или где биодоступный кремний и биодоступное соединение магния являются частью единого фармацевтического состава - композицией.

B1

044977

044977 B1

Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение относится к лекарственному средству для предупреждения, ингибирования и лечения мышечных судорог.

Изобретение также относится к способу предупреждения, ингибирования и лечения мышечных судорог путем введения лекарственного средства.

Предшествующий уровень техники

Мышечные судороги представляют собой непроизвольные, обычно болезненные сокращения мышцы или группы мышц. Судороги могут возникать в скелетной мышце или гладкой мышце. Некоторых пациентов беспокоят очень частые и сильные мышечные судороги, которые могут вывести их из строя. Поперечное исследование распространенности с участием 365 амбулаторных пациентов в возрасте 65 лет и старше в Соединенном Королевстве показало, что 50% амбулаторных пациентов сообщают о частых судорогах (Abdulla A.J. et al., *Int. J. Clin. Pract.* 53(1999), 494-496.) В другом обзоре 515 пожилых ветеранов сообщается об аналогичной распространенности, составляющей 56%, при этом у половины из них спазмы возникают по меньшей мере один раз в неделю (Oboler S.K. et al., *Muscle Nerve*, 17(1994), 1243-1249).

Судороги скелетных мышц часто возникают в ночное время и считаются двигательным расстройством, связанным со сном, в категории Международной классификации нарушений сна (ICSD-2). В этой системе классификации ночные судороги ног называются термином "судороги ног, связанные со сном" и соответствуют коду 327.52 Международной классификации болезней (МКБ-9), который имеет следующее определение: болезненное ощущение в ноге или ступне ассоциировано с внезапной твердостью или напряжением мышц, указывая на сильное сокращение мышц, и болезненные сокращения мышц в ногах или ступнях происходят во время сна, хотя они могут возникать либо в период бодрствования, либо во сне. Сильное растяжение снимает боль в пораженных мышцах, и судороги в ногах не объясняются другим текущим (медицинским) нарушением сна или приемом лекарственных средств. Судороги поперечно-полосатых мышц могут возникать не только в ногах и ступнях, но и во всех частях тела, включая другие конечности (кисти, руки), диафрагму и тазовое дно.

Сокращение гладких мышц может быть связано с менструацией или гастроэнтеритом. Последнее может вызвать спазм пищевода, т.е. сокращение пищевода, а также спазмы желудка и кишечника.

Было предложено несколько лекарственных средств для предупреждения, ингибирования или лечения таких повторяющихся мышечных судорог. Клинически доказана эффективность только одного лекарственного средства, а именно хинина, но в литературе сообщалось о распространенных и серьезных побочных эффектах хинина. Поэтому применение хинина или производных хинина не рекомендуется для стандартного лечения судорог (H.D. Katzberg et al., *Neurology*, 74 (2010), 691-696). Совсем недавно в работе Young, G., *Clinical Evidence*, 2015;05:1113, pages 1-20 сообщалось на основании систематических обзоров и рандомизированных клинических испытаний, что хинин может снизить частоту идиопатических судорог ног в ночное время по сравнению с плацебо. Но также была сделана отсылка на предупреждение FDA в 2012 году, где подчеркивается серьезный риск, связанный с использованием хинина, и считается, что это лечение небезопасно и неэффективно.

Габапентин был протестирован в клиническом исследовании класса I, но не было обнаружено различия между лечением и плацебо по шкале оценки симптомов. В еще одном исследовании не было обнаружено эффекта на среднее количество судорог, количество ночей с судорогами или нарушение сна при введении лекарственного средства нафтидрофурилоксалата. В исследовании класса II с использованием цитрата магния (900 мг) не удалось сделать вывод о наличии значительного улучшения с точки зрения количества судорог у пациентов, получавших лечение, и имелась высокая частота выбывания. В еще одном исследовании класса II, оценивающем эффективность сульфата магния (доза 300 мг), было обнаружено, что лечение не было лучше плацебо по количеству судорог, тяжести, продолжительности или нарушению сна. В исследовании класса II гидрохлорида дилтиазема не было обнаружено эффекта на интенсивность судорог. И хотя такие агенты, как баклофен, карбамазепин и окскарбазепин, часто используются в клинической практике для контроля течения и лечения мышечных судорог, в литературе отсутствуют клинические испытания, оценивающие их эффективность в отношении этого показателя (Katzberg et al., *ibid*).

В нескольких публикациях предшествующего уровня техники сообщается об эффективности магния в отношении судорог скелетных мышц. В работе Garrison, S.R., et al., *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2012, Issue 9, Art. No.: CD009402, на основании семи исследований (пять параллельных и два перекрестных) сделан вывод о низкой вероятности того, что добавление магния обеспечивает клинически значимую профилактику судорог у пожилых людей, испытывающих судороги скелетных мышц, см. стр. 2. Для лиц, испытывающих судороги в состоянии покоя, связанные с беременностью, в литературе имеются противоречивые данные. Young, 2015 (*supra*) сообщает, что на основании систематического обзора и четырех RCT неизвестно, является ли лечение магнием более эффективным, чем плацебо, в отношении уменьшения идиопатических судорог ног через 4 недели, см. стр. 4, и в результате охарактеризовал добавку магния "очень низкой" в оценке применения для лечения судорог ног, см. стр. 20. В работе Leal de Araújo, C.A., et al., *PLOS ONE*, 15(1):e0227497, pages 1-8, 2020, пероральные добавки магния во

время беременности не снизили появление и частоту эпизодов судорог ног.

Таким образом, в высокой степени желательно эффективное лечение повторяющихся мышечных судорог, например судорог скелетных мышц, поскольку многие люди страдают от таких мышечных судорог, зачастую часто и в течение длительного времени, что, кроме того, приводит к нарушению сна и сильной боли.

Краткое описание изобретения

Таким образом, целью изобретения является обеспечение лекарственного средства для применения в предупреждении, ингибировании или лечении мышечных судорог.

Еще одна цель состоит в обеспечении лекарственного средства для применения в предупреждении, ингибировании и/или лечении повторяющихся мышечных судорог и, в частности, мышечных судорог, для которых не может быть идентифицирована основная причина, т.е. идиопатических мышечных судорог.

Еще одна цель состоит в обеспечении способа предупреждения, ингибирования или лечения таких мышечных судорог.

Согласно первому аспекту изобретения обеспечено применение фармацевтической комбинации, содержащей фармацевтически эффективное количество биодоступного кремния и фармацевтически эффективное количество биодоступного соединения магния, для предупреждения, ингибирования или лечения мышечных судорог.

В частном случае комбинация применяется для предупреждения, ингибирования или лечения повторно возникающих и/или идиопатических мышечных судорог.

В частном случае мышечные судороги включают судороги скелетных мышц и/или судороги гладких мышц.

В частном случае судороги скелетных мышц представляют собой судороги в конечностях, таких как ноги, ступни и кисти рук.

В частном случае судороги гладких мышц представляют собой судороги гладких мышц пищеварительного тракта, таких как гладкие мышцы пищевода, желудка и кишечника, или спазмы гладких мышц шейки матки.

В частном случае кремний и магний вводят одновременно, отдельно или с задержкой по времени перорально или парентерально.

В частном случае кремний и магний вводят ежедневно.

В частном случае фармацевтически эффективное количество биодоступного кремния находится в дозе, составляющей по меньшей мере 3 мг/сутки элементарного кремния, предпочтительно по меньшей мере 5 мг/сутки, более предпочтительно по меньшей мере 8 мг/сутки, и фармацевтически эффективное количество соединения магния находится в дозе, составляющей 50-600 мг/сутки элементарного магния, предпочтительно в дозе 100-500 мг/сутки.

Согласно второму аспекту изобретения обеспечена фармацевтическая комбинация для предупреждения, ингибирования или лечения мышечных судорог, содержащая фармацевтически эффективное количество биодоступного кремния, соответствующее суточной дозе, составляющей по меньшей мере 3 мг элементарного кремния, и фармацевтически эффективное количество соединения магния, соответствующее суточной дозе, составляющей 50-500 мг элементарного магния, и где фармацевтическая комбинация представляет собой фармацевтическое сочетание отдельных дозированных форм или где биодоступный кремний и биодоступное соединение магния являются частью единого фармацевтического состава - композицией.

В частном случае фармацевтически эффективное количество биодоступного кремния, соответствующее суточной дозе, составляет по меньшей мере 5 мг, более предпочтительно по меньшей мере 8 мг элементарного кремния.

В частном случае фармацевтически эффективное количество биодоступного магния, соответствующее суточной дозе, составляет 100-450 мг, предпочтительно 200-400 мг элементарного магния.

В частном случае биодоступный кремний представляет собой соединение кремния формулы $Y_xSi(OH)_{4-x}$ или его олигомер, где Y представляет собой необязательно замещенный (C₁-C₄)алкил, (C₂-C₅)алкенил, (C₁-C₄)алкокси, amino и где x равно 0-2, при этом предпочтительно соединение кремния выбрано из группы, состоящей из ортокремниевой кислоты или ее олигомера (x=0 в формуле) и моно(C₁-C₄)алкил-трисиланола и их комбинаций, и более предпочтительно соединение кремния представляет собой ортокремниевую кислоту или ее олигомер.

В частном случае соединение кремния обеспечено стабилизирующим агентом, ингибирующим полимеризацию соединения кремния, при этом стабилизирующий агент предпочтительно выбирают из группы, состоящей из аминокислот, пептидов и белковых гидролизатов, органических кислот, фенола и полифенольных соединений, многоатомных спиртов, таких как мальтодекстрин, соединения четвертичного аммония и альдегиды, предпочтительно, когда стабилизирующий агент представляет собой или содержит соединение четвертичного аммония, и наиболее предпочтительно, когда стабилизирующий агент представляет собой холин.

В частном случае магний предназначен для перорального введения в виде соли магния, такой как

неорганическая соль магния и/или органическая соль магния, предпочтительно органическая соль магния, более предпочтительно по меньшей мере две органические соли магния.

В частном случае соединение кремния дополнительно обеспечено связывающим веществом, при этом указанная комбинация соединения кремния, стабилизирующего агента и связывающего вещества находится в гранулированной форме, а при этом магний находится в твердой форме, и гранулят и магний присутствуют в фармацевтическом составе в виде твердой смеси.

В частном случае связывающее вещество представляет собой водорастворимое связывающее вещество, например, растворимый в холодной воде крахмал.

Согласно одному из аспектов изобретения обеспечена единая фармацевтическая композиция, содержащая биодоступное соединение кремния и биодоступное соединение магния, предпочтительно для применения в предупреждении, ингибировании или лечении мышечных судорог, и предпочтительно содержащая фармацевтически эффективное количество биодоступного кремния в суточной дозе по меньшей мере 3 мг элементарного кремния и дополнительно содержащая фармацевтически эффективное количество соединения магния в суточной дозе 50-500 мг элементарного магния.

Согласно одному из аспектов изобретения обеспечена фармацевтическая комбинация, содержащая фармацевтически эффективное количество биодоступного кремния, предпочтительно в суточной дозе по меньшей мере 3 мг элементарного кремния, и фармацевтически эффективное количество соединения магния, предпочтительно в суточной дозе 50-500 мг элементарного магния, для предупреждения, ингибирования или лечения судорог скелетных мышц и наиболее предпочтительно для ингибирования или лечения повторяющихся мышечных судорог.

Согласно одному из аспектов изобретения обеспечена фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически эффективное количество биодоступного кремния в форме соединения кремния, выбранного из ортокремниевой кислоты и/или ее олигомера, причем соединение кремния обеспечено стабилизирующим агентом, ингибирующим полимеризацию соединения кремния, при этом стабилизирующий агент предпочтительно содержит или представляет собой соединение четвертичного аммония, и при этом наиболее предпочтительно стабилизирующий агент представляет собой холин или соединение холина, при этом фармацевтическая композиция предназначена для предупреждения, ингибирования или лечения мышечных судорог, например, повторяющихся мышечных судорог, например, судорог скелетных мышц.

Согласно одному из аспектов изобретения путем применения фармацевтической комбинации обеспечен способ предупреждения, ингибирования или лечения мышечных судорог, при этом биодоступный кремний и магний вводят перорально, при этом предпочтительно биодоступный кремний вводят в суточной дозе по меньшей мере 3 мг элементарного кремния, при этом предпочтительно магний вводят в суточной дозе 50-500 мг элементарного магния.

Авторы изобретения неожиданно обнаружили, в частности, что, хотя добавка магния считается неэффективной в лечении мышечных судорог, и хотя добавка кремния вообще не связана с лечением мышечных судорог (см. выше обзор клинических данных о судорогах ног в работе Young 2015), комбинация биодоступного кремния и магния является эффективной в отношении мышечных судорог. Это относится к предупреждению мышечных судорог, а также к ингибированию и лечению мышечных судорог. В настоящем документе применяют комбинацию кремния и магния во взаимно скорректированных суточных дозах, которые являются фармацевтически эффективными. Хотя было заявлено, что кремний может влиять на абсорбцию, удержание или действие других минеральных элементов (например, алюминия, меди, магния (F.H. Nielsen, J. Trace Elements in Medicine and Biology, 28 (2014), 379-382), эффективность лечения мышечных судорог и, в частности, повторяющихся мышечных судорог, вызывает удивление. Согласно работе Katzberg et al. (ibid), мышечные судороги обусловлены эктопическими разрядами, генерируемыми нервами или нервными окончаниями; поэтому различные невропатические состояния обычно ассоциированы с судорогами. Хотя известно, что кремний оказывает благотворное влияние на здоровье костей и соединительной ткани, эффективность в комбинации с магнием в отношении предупреждения, ингибирования или лечения повторяющихся мышечных судорог при пероральном приеме и более предпочтительно ежедневном, не может быть на этом основана. Это особенно важно для поперечно-полосатой мышечной ткани.

Термин "биодоступный кремний" используется в контексте настоящего документа для обозначения кремнийсодержащих препаратов, которые абсорбируются организмом человека. Такие кремнийсодержащие соединения предпочтительно представляют собой кремниевые кислоты, хотя не исключено использование синтетических алкилсиланолов. В лекарственном средстве кремниевая кислота может быть полимеризована, но только до той степени, в которой возможен ее гидролиз до мономеров, димеров и тримеров в желудочно-кишечном тракте. Такая абсорбция в желудочно-кишечном тракте приводит к получению фармацевтически эффективного количества кремния для предупреждения, ингибирования или лечения мышечных судорог, не вызывая серьезных побочных эффектов.

Термин "фармацевтическая комбинация вещества", как предполагается, охватывает в контексте настоящего изобретения любую форму, в которой активные ингредиенты (биодоступный кремний и биодоступное соединение магния) подходят для введения, либо одновременного введения, либо введения с

задержкой по времени и/или введения разными путями. Согласно первому и предпочтительному варианту осуществления фармацевтической комбинации биодоступный кремний и соединение магния являются частью единого фармацевтического состава - композицией. Наиболее предпочтительным его воплощением является состав, в котором соединения биодоступного кремния и магния присутствуют в виде твердой смеси. Однако возможны и не исключены дополнительные варианты осуществления. Согласно второму варианту осуществления фармацевтической комбинации, комбинация подразделяется на более чем один состав, такой как один состав, содержащий биодоступный кремний (в качестве основного и/или единственного активного ингредиента), и/или один состав, содержащий соединение магния (в качестве основного и/или единственного активного ингредиента). Как будет рассмотрено более подробно далее, возможны и другие разделения.

Предпочтительно соединение кремния используют в комбинации со стабилизирующим агентом, ингибирующим полимеризацию соединения кремния. Ингибирование, в частности, предотвращает образование нерастворимых в воде и больше не гидролизуемых кремниевых полимеров. Такие кремниевые полимеры не являются биодоступными, т.е. их потребление не позволяет организму абсорбировать кремний в форме, готовой для абсорбции, которая представляет собой, в частности, мономер кремниевой кислоты ортокремниевую кислоту, ее олигомеры и, предположительно, некоторые их разновидности, такие как силанолы и силикаты. Стабилизация может быть достигнута путем использования аминокислот, других органических кислот, таких как салициловая кислота, сорбитоловая кислота, аскорбиновая кислота, молочная кислота и капроновая кислота, пептидов и гидролизатов белка, карнитина, фенольных или полифенольных соединений, таких как ванилин (4-гидрокси-3-метоксибензальдегид), четвертичных аммониевых соединений, таких как бетаин и холин, и их производных. Предпочтительно стабилизирующий агент представляет собой соединение холина в качестве стабилизирующего агента, и соединение холина выбирают из группы, состоящей из холина, гидроксида холина, ацетилхолина, бетаина, глицерофосфорилхолина, сфингомиелина, фосфатидилхолина, лецитина или его соли.

Соединение холина является предпочтительным в качестве стабилизирующего агента и его выбирают, например, из хлорида холина, битартрата холина, гидроксида холина, дигидроцитрата холина, 2-4-дихлорфеноксисацетата холина (2,4-D холиновая соль), ацетата холина, карбоната холина, цитрата холина, тартрата холина, лактата холина, дибутилфосфата холина; холин O,O'-диэтилдитиофосфата, дигидрофосфата холина; фосфата холин. Хорошие результаты были получены с хлоридом холина. Соединение холина предпочтительно присутствует при концентрации, составляющей по меньшей мере 20 мас.% жидкого состава соединения кремния. Считается, что преимущество использования холина в качестве стабилизирующего агента заключается в том, что он может оказывать синергетическое действие на мышцы. Холин действует в качестве частичного агониста нейромедиатора ацетилхолина в нервно-мышечном соединении. Холин превращается в ацетилхолин под действием фермента холинацетилазы и затем может быть использован в качестве нейромедиатора. Следовательно, комбинация магния, биодоступного кремния и холина может положительно влиять как на мышцы, так и на нервы, участвующие в сокращении мышц.

Биодоступный кремний обычно может быть определен как соединение формулы $Y_xSi(OH)_{4-x}$ или его олигомер, где Y представляет собой необязательно замещенный (C_1-C_4) алкил, (C_2-C_3) алкенил, (C_1-C_4) алкокси, amino и где x равно 0-2.

В наиболее предпочтительном варианте осуществления соединение кремниевой кислоты представляет собой мономер кремниевой кислоты, известный как ортокремниевая кислота и/или ее олигомеры. Это соответствует значению $x=0$ в формуле (I). Биодоступность ортокремниевой кислоты была непосредственно доказана множеством научных исследований, что также было признано Европейским органом по безопасности пищевых продуктов (EFSA). Более того, это натуральный ингредиент по сравнению с монометилтрисиланолом, который не встречается в природе, а представляет собой искусственно синтезированное соединение.

Предпочтительно в изобретении кремниевая кислота по существу содержит олигомеры и/или мономеры ортокремниевой кислоты. Олигомеры представляют собой, например, олигомеры, содержащие менее 1000 мономеров, предпочтительно менее 100 мономеров на молекулу. Более предпочтительно, олигомеры таковы, что по меньшей мере 80%, а предпочтительно по меньшей мере 90% атомов кремния здесь связаны максимум с тремя другими атомами кремния через мостик кремний-кислород-кремний. Термин, по существу, в настоящем документе подходящим образом относится по меньшей мере к 95 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 98 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 99 мас.%. Препараты кремниевой кислоты, которые полимеризуются только до той степени, при которой их гидролиз до мономеров, димеров и тримеров возможен в желудочно-кишечном тракте, называются биодоступным кремнием. Кремниевая кислота таких препаратов может абсорбироваться организмом человека.

В альтернативном варианте осуществления в качестве соединения кремния используют соединение трисиланола, такое как монометилтрисиланол. Это соответствует варианту $x=1$ в формуле I. Соединение трисиланола можно дополнительно использовать в смеси соединений кремния согласно формуле (I) с $x=0-2$, и предпочтительно $x=0$ или 1. Одна предпочтительная боковая группа Y представляет собой

C₁-C₄-алкил, такой как метил.

Соединение кремния, такое как соединение кремниевой кислоты, и стабилизирующий агент, такой как стабилизирующий агент холин, предпочтительно обеспечены во взаимном массовом соотношении стабилизирующий агент/соединение кремния, равном 1-5, например 2-4.

Биодоступный кремний предпочтительно вводят в суточной дозе по меньшей мере 3 мг/сутки, более предпочтительно по меньшей мере 5 мг/сутки. Наиболее предпочтительно суточная доза кремния составляет не более 15 мг/дозу в расчете на элементарный кремний. Было обнаружено, что относительно высокая концентрация кремния хорошо переносится и является безопасной дозой, которую можно вводить в течение более длительных периодов времени без каких-либо побочных эффектов.

Термин "биодоступный магний" используется в контексте настоящей заявки для обозначения препаратов, содержащих магний, которые абсорбируются организмом человека. Такое всасывание в желудочно-кишечном тракте приводит к получению фармацевтически эффективного количества магния для предупреждения, ингибирования или лечения мышечных судорог, без вызывания серьезных побочных эффектов.

Магний, в частности, представляет собой соль магния (Mg). Примеры включают сульфат магния, лактат магния, аспартат гидрохлорид магния, оксид магния, цитрат магния, бикарбонат магния, фосфат магния, хлорид магния, глюконат магния. Предпочтительно в качестве соли магния используют по меньшей мере одну органическую соль хелатированного магния. Его примеры включают соли аспартат, аргинат, аскорбат, цитрат, глюконат, лактат, пиколинат, таурат, глицерофосфат, бисглицинат, малат, пикколинат магния. Считается более предпочтительным использование более одной органической соли. Это считается благоприятным для адсорбции магния в кровотоке и потому, что органические соли имеют меньше побочных эффектов. Магний предпочтительно применяют в суточной дозе в диапазоне 50-500 мг, например 100-400 мг, такой как 150-300 или 200-300 и 350-400 мг.

Наиболее предпочтительно изменять дозы кремния и магния в зависимости от возраста, пола и мышечного развития пациента. Кроме того, пациент, имеющий большую мышечную массу, например атлет или другой профессиональный спортсмен (например, в футболе, велоспорте, катании на коньках, хоккее, плавании), может принять большую дозу, например двойную дозу.

Фармацевтическую композицию или комбинацию предпочтительно применять на регулярной основе, чтобы предупредить или ингибировать возникновение повторяющихся мышечных судорог, которые в противном случае могли бы возникать часто, например, один или более раз в неделю. Регулярно наиболее предпочтительно означает ежедневно.

В альтернативном варианте осуществления фармацевтическую комбинацию применяют в качестве лекарственного средства скорой помощи, то есть для лечения мышечных судорог. Предпочтительная доза в такой ситуации составляет 10-20 мг элементарного кремния, и 150-400 и 200-400 мг магния.

Фармацевтическую комбинацию и фармацевтическую композицию, в частности, применяют для предупреждения, ингибирования или лечения мышечных судорог у людей и животных. Мышечные судороги актуальны не только для людей, но и для других животных и некоторых млекопитающих. Примеры животных, для которых настоящее изобретение, как считается, оказывает положительный эффект, включают лошадей, коров, свиней и собак.

Фармацевтическую комбинацию и фармацевтическую композицию можно применять для предупреждения, ингибирования и/или лечения мышечных судорог как в гладких мышцах, так и в скелетных мышцах. Примеры судорог в гладких мышцах включают такие признаки, как нестабильность детрузора и/или микродвижения в мочевом пузыре, обычно возникающие как признак или как часть нестабильности детрузора. Другим примером судорог гладких мышц являются спазмы кишечника. Кроме того, сокращение мышц, окружающих уретру, можно устранить с помощью композиции или комбинации по настоящему изобретению.

Примеры судорог скелетных мышц широко распространены по всему телу и, например, могут возникать в частях тела, таких как конечности, включая кисти рук, ступни, руки и ноги. Скелетные мышцы отличаются от других мышц, то есть гладких мышц и сердечных мышц, и также известны как произвольно сокращающиеся мышцы, поскольку они находятся под контролем головного мозга. Скелетные мышцы имеют морфологическую структуру, которая отличается от гладких мышц.

В важном варианте осуществления комбинацию или композицию применяют для ингибирования или лечения повторно возникающих судорог скелетных мышц. Термин "повторно возникающие мышечные судороги" используется для обозначения мышечных судорог, которые возникают регулярно, например, несколько раз в год, по меньшей мере 3 раза в месяц, по меньшей мере один раз в неделю или даже чаще, например почти каждый день или ночь. Ингибирование или лечение в соответствии с этим вариантом осуществления включает регулярное введение. В результате лечение пациентов с повторно возникающими спазмами скелетных мышц будет состоять в том, что пациенты будут регулярно и предпочтительно ежедневно принимать фармацевтическую композицию или комбинацию, содержащую биодоступный кремний и биодоступный магний. Таким образом, можно предупредить или, по меньшей мере, в значительной степени подавить возникновение мышечных судорог.

В другом варианте осуществления комбинацию или композицию применяют для предупреждения,

ингибирования или лечения мышечных судорог (таких как судороги скелетных мышц) во время ревалидации после операции. Клинические испытания доказали, что изобретение является эффективным для такого показания. В настоящем документе биодоступный кремний и биодоступный магний предпочтительно вводят в течение предварительно определенного периода ревалидации, например, в диапазоне от двух недель до 1 года, предпочтительно от одного месяца до шести месяцев, и в этот период ежедневно.

В настоящее время суточная доза магния, составляющая вплоть до (равная или меньше) 250 мг в сутки, считается предпочтительной для применения с целью предупреждения судорог скелетных мышц. Более предпочтительно ее применять в сочетании с суточной дозой элементарного кремния, составляющей вплоть до 10 мг в сутки. Подходящая суточная доза составляет, например, 50-200 мг/сутки магния в сочетании по меньшей мере с 5 мг элементарного кремния в сутки. В настоящем документе элементарный кремний наиболее предпочтительно применяют в форме соединения кремниевой кислоты, которое объединено со стабилизирующим агентом, например, соединением холина. Суточную дозу магния, в частности, выбирают как 30-70 мас.% от суточной нормы потребления магния. Предпочтительно доза находится в диапазоне 40-60 мас.% от указанной суточной нормы потребления.

Не исключается более низкая доза. В качестве одного из возможных объяснений авторы изобретения полагают, что причиной мышечных судорог является не только или преимущественно наличие магния в пище и/или его всасывание из желудочно-кишечного тракта в кровь, а скорее передача магния в мышечные клетки. Считается, что кремний здесь играет ключевую роль. В важном варианте осуществления соединение кремния стабилизировано соединением холина в качестве стабилизирующего агента, при этом соединение холина дополнительно способствует переносу магния в мышечные клетки.

Как следствие, доза магния может быть относительно низкой по сравнению с суточной нормой потребления.

Для лечения судорог скелетных мышц и особенно повторно возникающих судорог скелетных мышц предпочтительна более высокая доза магния, например, 150-500 мг в сутки. В этой ситуации предпочтительная суточная доза магния составляет по меньшей мере 50 мас.% от суточной нормы потребления магния и более предпочтительно по меньшей мере 75 мас.% или даже по меньшей мере 100 мас.% от указанной суточной нормы потребления магния. Доза кремния предпочтительно составляет по меньшей мере 5 мг/сутки для этого конкретного показания.

Подходящие суточные дозы включают 100 мг магния в сочетании с 4 мг кремния; 250 мг магния в сочетании с 6 мг кремния и 400 мг магния в сочетании с 12 мг кремния. Все эти дозы основаны на элементарном магнии и кремнии. В более общем случае взаимное массовое соотношение суточных доз элементарного магния и элементарного кремния предпочтительно находится в диапазоне 20-50.

Для ясности, в контексте настоящей заявки термин "лечение" относится к лечению конкретного заболевания, нарушения или другого медицинского состояния и, таким образом, включает также попытки его подавления или облегчения. Термин "предупреждение" относится к любому действию, направленному на избежание нарушения, и любому действию, которое может противодействовать или предупреждать появление симптомов. Под излечением понимается любое действие, которое приводит к выздоровлению, при котором не требуется никакого дополнительного лекарственного средства или лечения.

В предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая комбинация обеспечена в виде единого фармацевтического состава. Это имеет преимущество, состоящее в соблюдении режима лечения пациентом, которое гарантирует, что прием пользователем обоих компонентов, т.е. биодоступного кремния и магния, происходит в предписанном соотношении между биодоступным кремнием и магнием.

В предпочтительном варианте осуществления биодоступный кремний представляет собой соединение кремния, которое обеспечено стабилизирующим агентом, ингибирующим полимеризацию соединения кремния, и материалом носителя, при этом указанная комбинация соединения кремния, стабилизирующего агента и носителя находится в гранулированной форме, где магний находится в твердой форме, и гранулы и магний присутствуют в фармацевтическом составе в виде твердой смеси. В ходе экспериментов изобретатели обнаружили, что такой состав может быть получен относительно легко и удобен для пользователя. В одном варианте его осуществления связывающее вещество является водорастворимым. Затем пользователь может растворить состав в воде или другом напитке перед его введением.

В случае воплощения в виде единого фармацевтического состава, суточная доза может быть достигнута путем перорального введения одной или нескольких отдельных таблеток, капель, капсул или других лекарственных форм. Считается предпочтительным, чтобы суточная доза была разделена на множество отдельных таблеток или капсул, например две или четыре, дополнительно в зависимости от суточной дозы кремния и магния.

В качестве дополнительного предпочтения гранулированный состав биодоступного кремния представляет собой частицы, в которых по меньшей мере 80 мас.% частиц имеют размер в диапазоне 100-800 мкм, как измерено с помощью ситового анализа. Ситовый анализ в предпочтительном примере показывает возможность достижения такого распределения, при котором 90% гранул имеют размер менее 600 мкм. Необязательно, просеивание можно применять для отбора фракции гранул с конкретным узким распределением частиц по размерам или для удаления частиц размером >600 мкм. Концентрация кремния в высушенном грануляте составляет выше 0,5% мас./мас. Более предпочтительно распределение

частиц по размерам таково, что фракция с частицами меньше 100 мкм составляет не более 15 мас.% частиц, более предпочтительно не более 10 мас.% частиц или даже не более 5 мас.% частиц.

В предпочтительном варианте осуществления полученные гранулы сушат после их образования до заданной степени влажности. Такая степень влажности составляет, например, не более 5 мас.%, хотя альтернативно может быть выбран уровень влажности не более 4 или не более 3 мас.%.

В соответствии с важным вариантом осуществления гранулят представляет собой псевдооживленный гранулят. Более конкретно, его можно получить способом, включающим стадии (1) обеспечения жидкого состава соединения кремния; (2) введения частиц носителя в гранулятор с псевдооживленным слоем и (3) распыления указанного жидкого состава в грануляторе с псевдооживленным слоем во время его работы, при этом частицы носителя агломерируются в гранулы с жидким составом, действующим в качестве связывающего вещества. Процесс гранулирования в псевдооживленном слое обеспечивает равномерное распределение жидкого кремниевого состава в материале носителя. Кроме того, было обнаружено хорошее распределение по размерам, и в результате процесса псевдооживления получили гранулы с относительно низкой плотностью и пористостью, что считается благоприятным для растворения (включая образование коллоидного раствора, который формально является разбавленной суспензией). Этот вариант осуществления является особенно важным в сочетании с использованием ортокремниевой кислоты и/или олигомеров в качестве соединения кремния и присутствием стабилизирующего агента для соединения кремния и, в частности, соединения холина в качестве стабилизирующего агента. Оказалось, что для этого конкретного соединения кремния с его стабилизирующим агентом труднее создать гранулят, имеющий однородный размер гранул, с помощью других способов влажного гранулирования.

В предпочтительном варианте осуществления гранулят имеет плотность в диапазоне 0,25-0,60 г/см³, более предпочтительно 0,30-0,55 г/моль, например 0,33-0,36 или 0,40-0,53 г/моль. Эта плотность очевидным образом ниже, чем плотности, достигнутые методами экструзии-сферонизации, которые, как правило, обеспечивают плотность выше 0,75 г/см³.

В предпочтительном варианте осуществления стадия сушки происходит в грануляторе с псевдооживленным слоем, в котором образуются гранулы. Методом гранулирования в псевдооживленном слое может быть выполнено 3 различных стадии, включающих распыление, гранулирование и сушку, и в одном воплощении они выполнены в одной установке гранулятора. Такие установки для гранулирования в псевдооживленном слое широко известны, например, от фирмы Glatt, с множеством принадлежностей для различных стадий обработки. Установка для гранулирования в псевдооживленном слое обычно включает распылительную форсунку, положение и скорость распыления которой можно регулировать. Предпочтительно использовать так называемое верхнее сопло. Подходящие скорости распыления находятся в диапазоне 500-2000 г/мин.

В другом варианте осуществления на полученные гранулы может быть нанесено покрытие, которое предпочтительно наносит гранулированием в псевдооживленном слое. Если желательно, такое покрытие может быть нанесено в том же процессе гранулирования в псевдооживленном слое в одной установке. Покрытие может быть выполнено для изменения вкуса или аромата, для защиты от окисления, для изменения внешнего вида или для энтеросолюбильного (кишечнорастворимые) покрытия. Примерами покрытий являются пленочные покрытия, энтеросолюбильные покрытия, покрытия с замедленным высвобождением, покрытия, наносимые из расплава.

В еще одном варианте осуществления гранулирование в псевдооживленном слое осуществляют с газом-носителем, предпочтительно воздухом, который нагревается до температуры выше комнатной. Предпочтительная температура газа-носителя составляет по меньшей мере от 50 вплоть до 120°C, предпочтительно в диапазоне 70-100°C.

Нагретый газ-носитель дополнительно приводит к сушке материала. В предпочтительном варианте осуществления 25-40 мас.% стабилизированной кремниевой кислоты распыляют на 60-75 мас.% материала носителя, такого как модифицированный крахмал, например, этерифицированный крахмал. Несколько типов модифицированного крахмала могут быть комбинированы для изменения распределения частиц по размерам полученного гранулята. Предпочтительное соотношение между жидким стабилизированным составом кремниевой кислоты и материалом носителя составляет 1:2.

Предпочтительные материалы носителя включают один или несколько химически модифицированных крахмальных веществ, таких как декстрин, обработанный кислотой крахмал, модифицированный щелочью крахмал, отбеленный крахмал, окисленный крахмал, обработанный ферментом крахмал. Предпочтительным классом модифицированных крахмальных веществ являются этерифицированные крахмалы, такие как монокрахмалфосфат, дикрахмалглицерин, этерифицированный триметафосфатом натрия дикрахмалфосфат, фосфатированный дикрахмалфосфат, ацетилованный дикрахмалфосфат, этерифицированный уксусным ангидридом ацетатный крахмал, этерифицированный винилацетатом ацетатный крахмал, ацетилованный дикрахмаладипат, ацетилованный дикрахмалглицерин, октенилсукцинат натрия крахмала и/или их комбинации. Также, могут быть подходящими гидроксипропилкрахмал, гидроксипропилдикрахмалфосфат, гидроксипропилдикрахмалглицерин. Модифицированные и этерифицированные крахмалы могут быть, кроме того, использованы в форме солей, таких как соли натрия.

В другом варианте осуществления комбинация дополнительно включает одно или несколько дополнительных питательных веществ и витаминов, более предпочтительно витамины, такие как витамин B6, B9, B12, витамин D и таурин. Эти витамины, как правило, содействуют усвоению магния и способствуют хорошему здоровью.

В альтернативном варианте осуществления фармацевтическая комбинация поставляется в виде набора частей. В одном варианте осуществления первая часть набора представляет собой состав, содержащий биодоступный кремний, и вторая часть набора представляет собой состав, содержащий биодоступный магний. В альтернативном варианте осуществления первая часть набора представляет собой состав, содержащий биодоступный кремний и биодоступный магний, а вторая часть набора представляет собой состав, содержащий либо биодоступный кремний, либо биодоступный магний. Набор частей по данному варианту осуществления позволяет изменять соотношение между кремнием и магнием, чтобы удовлетворить потребности специфических групп пациентов и/или в клинических ситуациях. Введение в различных частях, кроме того, облегчает введение первой части путем, отличным от пути введения второй части.

Введение биодоступного кремния и/или биодоступного магния может быть осуществлено различными путями введения, включая пероральный, ректальный, внутримышечный, внутривенный и сублингвальный. В случае внутримышечного и/или внутривенного введения биодоступного кремния предпочтительно использовать силанольное соединение. В случае введения мономера и олигомеров кремниевой кислоты, стабилизированного холином, пероральное введение является весьма предпочтительным.

Замечено, что любая галеновая форма возможна для фармацевтической композиции, содержащей биодоступный кремний и биодоступный магний, и/или для композиций, содержащих либо биодоступный кремний, либо биодоступный магний. Примеры включают жидкости, такие как сироп, капли, питьевой раствор, капсулы (среди которых заполненные жидкостью капсулы и капсулы, заполненные твердыми частицами), таблетки, водорастворимые таблетки, порошки и другие водорастворимые составы, которые следует вводить после растворения и/или диспергирования в воде или водной композиции, такой как молоко или сок, или сладкий напиток и т.п. Составы для внутривенного, внутримышечного и ректального введения широко известны специалисту в данной области.

В еще одном варианте осуществления биодоступный кремний и биодоступный магний предназначены для включения в пищевой продукт и/или корм, например, в композицию корма для животных. Также для введения людям не исключается включение в пищевые продукты, например, как часть спортивного напитка.

В случае обеспечения комбинации биодоступного кремния и биодоступного магния в виде набора частей, можно использовать объединенную упаковку, чтобы гарантировать, что пациенты принимают обе части в требуемой комбинации. Такая объединенная упаковка, кроме того, считается полезной для соблюдения пациентом режима лечения.

Замечено, что любые из предпочтительных вариантов, обсуждаемых выше, применимы ко всем аспектам изобретения, даже если они конкретным образом не рассматриваются.

Эти и другие аспекты изобретения будут дополнительно разъяснены со ссылкой на примеры.

Пример 1.

У пациента мужского пола в возрасте 79 лет повторялись мышечные судороги в течение 23 лет. Мышечные судороги возникли в скелетных мышцах кистей, предплечий и ног, а также в межреберных мышцах. Пациент был в остальном здоровым, не принимал никаких других лекарственных средств, не курил и употреблял кофе и алкоголь как обычно, не будучи зависимым от них. Мышечные судороги возникали как днем, так и ночью, с частотой несколько судорог в день. Как следствие, мышечные судороги запретили работать врачом и в дальнейшем запретили плавание или другие виды спорта. Пациент проходил терапию магнием (в виде соли) в суточной дозе 450 мг в сутки, что было неэффективно и не давало никакого облегчения или подавления мышечных судорог. Этот неэффективный результат согласуется с выводами Garrison (см. выше) и Young (см. выше) о том, что добавление магния неэффективно при лечении мышечных судорог.

После этого пациент переключился на терапию, включающую ежедневно 10 мг стабилизированной кремниевой кислоты, при этом кремниевая кислота была представлена в форме ортокремниевой кислоты и/или олигомеров. Стабилизатором являлся холин, который вводили в суточной дозе 200 мг. Эта комбинация имеется в продаже как Biosil® и коммерчески доступна от Bio Minerals N.V., Destelbergen, Belgium. Применяли твердую форму Biosil®. Принимали две капсулы в сутки. Доза магния составляла 450 мг и находилась в форме фосфата магния, цитрата магния или бикарбоната магния. Это была дозированная форма магния, коммерчески поставляемая как Promagnor™ компанией Merck Consumer Healthcare nv, Overijse, Belgium.

У пациента отсутствовали судороги ночью, следующей за днем, когда он начал терапию.

Пример 2.

Пациент из примера 1 продолжал терапию комбинацией биодоступного кремния и магния в указанных суточных дозах в течение 1 года. Судороги у него отсутствовали.

Пример 3.

У пациента в возрасте 59 лет была сделана операция на стопе, чтобы выпрямить положение двух пальцев и укоротить два других пальца. При ревалидации после операции у пациента появились мышечные судороги в прооперированной стопе. Мышечные судороги возникали ежедневно, в течение дня и намного чаще, когда ступня уставала. Кроме того, определенные положения стопы, например, необходимые для надевания носков и обуви, приводили к мышечным судорогам.

Этому пациенту назначили комбинацию биодоступного кремния в форме Biosil® в твердой форме (капсулы) и магния в форме Promagnor™. Суточные дозы составили 10 мг кремния (элементарная масса) и 450 мг магния (элементарная масса). При этом вводили стабилизатор холин в суточной дозе 200 мг. После этого судороги исчезли.

Пример 4.

У 80-летнего пациента в течение нескольких лет наблюдались ночные мышечные судороги, которые привели к значительному нарушению сна и связанной с этим усталости. Ему назначили прием биодоступного кремния Biosil® в твердой форме и магния Promagnor™. Суточные дозы составили 10 мг кремния (элементарная масса) и 450 мг магния (элементарная масса). При этом вводили стабилизатор холин в суточной дозе 200 мг. Судороги исчезли полностью.

Пример 5.

У 52-летней пациентки, работавшей медсестрой, днем и ночью было несколько мышечных судорог. Кроме того, у человека были проблемы с суставами. Ей вводили биодоступный кремний Biosil® в твердой форме и магний Promagnor™. Суточные дозы составили 10 мг кремния (элементарная масса) и 450 мг магния (элементарная масса). При этом вводили стабилизатор холин в суточной дозе 200 мг. Судороги исчезли после 10 дней лечения. Также исчезли боли в суставах.

Пример 6.

У медсестры 43 лет возникали судороги во время бега (спорт). Судороги начались после пробега примерно 2 км. Судороги возникали только во время занятий спортом, следовательно, случайно. Ей вводили биодоступный кремний в виде Biosil® в твердой форме и магний в форме Promagnor™. Суточные дозы составили 10 мг кремния (элементарная масса) и 450 мг магния (элементарная масса). При этом вводили стабилизатор холин в суточной дозе 200 мг. Случайные судороги во время бега больше не возникали.

Пример 7.

75-летний пациент, работавший журналистом, имел заболевание почек, проходил диализ три раза в неделю в течение 4 ч. Мышечные судороги возникали в течение дня, по меньшей мере один или два раза в неделю, особенно в руках, что затрудняло процесс писания. Ему вводили биодоступный кремний Biosil® в твердой форме и магний Promagnor™. Суточные дозы составили 10 мг кремния (элементарная масса) и 450 мг магния (элементарная масса). При этом вводили стабилизатор холин в суточной дозе 200 мг. Судороги исчезли.

Пример 8.

Пациенты женского и мужского пола (возраст от 33 до 86 лет), испытывающие частые мышечные судороги, участвовали в перекрестном исследовании. Схема перекрестного исследования представляла собой следующую:

период 1: 2 недели перорально 400 мг Mg/сутки (цитрат магния),

период 2: 2 недели перорально 400 мг Mg/сутки + 10 мг Si/сутки (цитрат магния и ортокремниевая кислота, стабилизированная холином),

период 3: 2 недели перорально 200 мг Mg/сутки + 5 мг Si/сутки (цитрат магния и стабилизированная холином ортокремниевая кислота).

Параметры: пациенты записывали частоту судорог ежедневно в дневник.

Иссл. случаев часть 1	Пациент ID	Пол (М/Ж), возр (лет)	Предыдущее лечение судорог	А: 2 недели 400 мг Mg*	В: 2 недели 400 мг Mg* + 10 мг Si**	С: 2 недели 200 мг Mg* + 5 мг Si**
	1	Ж, 78	магний добавка	0,43	0,14	0,07
	2	Ж, 86	магний добавка	0,5	0,21	0,14
	3	М, 56	сульфат хинина	0,43	0,57	0
	4	Ж, 33	магний добавка	1,07	0,07	0,14
	5	Ж, 52	нет	0,36	0,36	0,07
	6	Ж, 61	нет	1,79	0,81	0,78
			<i>Среднее</i>	<i>0,76</i>	<i>0,36</i>	<i>0,20 (****)</i>
			<i>SE (***)</i>	<i>0,23</i>	<i>0,12</i>	<i>0,12</i>

(*) Магний (Mg) в виде цитрата магния.
(**) Кремний (Si) в виде холин-стабилизированной ортокремниевой кислоты (ch-OSA®, Bio Minerals N.V.).
(***) SE: стандартная ошибка.
(****) Дисперсионный анализ Фридмана $p < 0,05$. Пост-тест (ранговые критерии Уилкоксона): Лечение "А" против "С", $p = 0,03$.

Эти результаты ясно показывают, что магний сам по себе не эффективен в снижении частоты судорог по сравнению с комбинацией биодоступной добавки магния с добавкой биодоступного кремния. Более того, некоторые из этих пациентов (1, 2 и 4) уже принимали добавку магния до начала исследования и продолжали испытывать судороги. Результаты, полученные у пациента (5), могут продемонстрировать, что двухнедельный период приема 400 мг Mg/сутки + 10 мг Si/сутки может быть слишком коротким для достижения уменьшения мышечных судорог.

Пример 9.

Семь женщин и четыре пациента мужского пола (возраст от 27 до 86 лет, средний возраст 56 лет), испытывающие частые мышечные судороги, участвовали в сравнительном исследовании со следующим дизайном:

Период 1: в течение 1 недели 11 пациентов:

- (а) продолжали принимать свои пероральные добавки магния (6 пациентов), или
- (б) перешли со своего перорального лечения магнием (2 пациента) на пероральную добавку магния в дозе 180 мг Mg/сутки (малат магния), или
- (с) перешли с предварительного лечения "без магния" (3 пациента) на пероральную добавку магния в дозе 180 мг Mg/сутки (малат магния).

Один пациент принимал сульфат хинина до периода 1.

Период 2: все пациенты (n=11) принимали 4 недели 360 мг Mg/сутки (малат магния) + 10 мг Si/сутки (стабилизированная холином ортокремниевая кислота, ch-OSA®).

Параметры: пациенты ежедневно фиксировали частоту судорог в дневнике. Результаты представлены ниже:

Лечение	Количество судорог* Среднее ± SE
Неделя 1: магний	18,9 ± 7,4
Неделя 2: малат магния + ch-OSA®	9,8 ± 4,6 ^a
Неделя 3: малат магния + ch-OSA®	4,2 ± 6,9 ^b
Неделя 4: малат магния + ch-OSA®	4,0 ± 2,8 ^c
Неделя 5: малат магния + ch-OSA®	1,9 ± 3,9 ^d

* Дисперсионный анализ Фридмана $p < 0,05$.

Пост-тест (ранговые критерии Уилкоксона):

- (а) неделя 1 против недели 2, $p = 0,138$;
- (б) неделя 1 против недели 3, $p = 0,026$;
- (с) неделя 1 против недели 4, $p = 0,005$;
- (д) неделя 1 против недели 5, $p = 0,0005$.

Эти результаты ясно показывают, что монотерапия пероральным магнием неэффективна для снятия мышечных спазмов. Когда терапия сочетается с биодоступным пероральным соединением кремния, таким как стабилизированная холином ортокремниевая кислота (ch-OSA®, Bio Minerals NV), количество судорог уменьшается по сравнению с монотерапией магнием, достигая статистической значимости после 2 недель комбинированного лечения.

Таким образом, обеспечена фармацевтическая комбинация, которая включает биодоступный кремний и биодоступный магний. Биодоступный кремний предпочтительно представляет собой ортокремниевую кислоту и/или ее олигомеры, которые объединены со стабилизирующим агентом для ингибирования полимеризации ортокремниевой кислоты. Наиболее предпочтительно стабилизирующий агент представляет собой соединение холина. Фармацевтическая комбинация может быть также в форме сочетания двух или более отдельных составов. Соответственно, указанная фармацевтическая комбинация

и/или составы комбинации предназначены для перорального введения. Однако не исключено ректальное введение. В случае применения отдельных составов оба состава можно вводить одновременно, но также можно вводить в разное время в течение дня. В случае применения отдельных составов предпочтительно, чтобы первый состав содержал соединение кремния, а второй состав содержал биодоступный магний. Однако не исключается, что первый состав содержит как биодоступный кремний, так и биодоступный магний, а второй состав содержит один из биодоступного кремния и биодоступного магния. Применение указанной фармацевтической композиции и применение указанной фармацевтической комбинации считается выгодным как в способе предупреждения мышечных судорог, таких как судороги скелетных мышц, так и в способе ингибирования и/или лечения мышечных судорог, таких как судороги скелетных мышц. Применение для предупреждения судорог

скелетных мышц может включать введение до выполнения мышечной активности, такой как спорт, бег, йога, соревновательные активности, такие как экзамены, спортивные соревнования; путешествия на машине, велосипеде и/или мотоцикле, особенно в часы пик, при этом суточные дозы биодоступного кремния находятся в диапазоне 50-500 мг/сутки, предпочтительно 50-200 мг/сутки для предупреждения и 200-500 мг/сутки для лечения существующих и повторяющихся судорог скелетных мышц. В экстренных случаях может быть предусмотрена доза 400-500 мг/сутки. Указанное количество рассчитано на основе элементарного магния при пероральном введении. Суточные дозы биодоступного кремния составляют 3-20 мг/Si. Для предупреждения предпочтительна доза Si вплоть до 12 мг/сутки, например вплоть до 10 мг/сутки Si. Для лечения предпочтительна доза Si по меньшей мере 10 мг/сутки. Дозы в настоящем документе указаны на основе элементарного кремния при пероральном введении.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение фармацевтической комбинации, содержащей фармацевтически эффективное количество биодоступного кремния и фармацевтически эффективное количество биодоступного соединения магния, для предупреждения, ингибирования или лечения мышечных судорог.

2. Применение по п.1, где комбинация применяется для предупреждения, ингибирования или лечения повторно возникающих и/или идиопатических мышечных судорог.

3. Применение по любому из пп.1, 2, где мышечные судороги включают судороги скелетных мышц и/или судороги гладких мышц.

4. Применение по п.3, где судороги скелетных мышц представляют собой судороги в конечностях, таких как ноги, ступни и кисти рук.

5. Применение по п.3, где судороги гладких мышц представляют собой судороги гладких мышц пищеварительного тракта, таких как гладкие мышцы пищевода, желудка и кишечника, или спазмы гладких мышц шейки матки.

6. Применение по любому из пп.1-5, где кремний и магний вводят одновременно, отдельно или с задержкой по времени перорально или парентерально.

7. Применение по любому из пп.1-6, где кремний и магний вводят ежедневно.

8. Применение по любому из пп.1-7, где фармацевтически эффективное количество биодоступного кремния находится в дозе, составляющей по меньшей мере 3 мг/сутки элементарного кремния, предпочтительно по меньшей мере 5 мг/сутки, более предпочтительно по меньшей мере 8 мг/сутки, и фармацевтически эффективное количество соединения магния находится в дозе, составляющей 50-600 мг/сутки элементарного магния, предпочтительно в дозе 100-500 мг/сутки.

9. Фармацевтическая комбинация для предупреждения, ингибирования или лечения мышечных судорог, содержащая фармацевтически эффективное количество биодоступного кремния, соответствующее суточной дозе, составляющей по меньшей мере 3 мг элементарного кремния, и фармацевтически эффективное количество соединения магния, соответствующее суточной дозе, составляющей 50-500 мг элементарного магния, и где фармацевтическая комбинация представляет собой фармацевтическое сочетание отдельных дозированных форм или где биодоступный кремний и биодоступное соединение магния являются частью единого фармацевтического состава - композицией.

10. Фармацевтическая комбинация по п.9, в которой фармацевтически эффективное количество биодоступного кремния, соответствующее суточной дозе, составляет по меньшей мере 5 мг, более предпочтительно по меньшей мере 8 мг элементарного кремния.

11. Фармацевтическая комбинация по п.9 или 10, в которой фармацевтически эффективное количество биодоступного магния, соответствующее суточной дозе, составляет 100-450 мг, предпочтительно 200-400 мг элементарного магния.

12. Фармацевтическая комбинация по п.9 или 10, где биодоступный кремний представляет собой соединение кремния формулы $Y_xSi(OH)_{4-x}$ или его олигомер, где Y представляет собой необязательно замещенный (C₁-C₄)алкил, (C₂-C₅)алкенил, (C₁-C₄)алкокси, amino и где x равно 0-2, при этом предпочтительно соединение кремния выбрано из группы, состоящей из ортокремниевой кислоты или ее олигомера (x=0 в формуле) и моно(C₁-C₄)алкил-трисиланола и их комбинаций, и более предпочтительно соединение кремния представляет собой ортокремниевую кислоту или ее олигомер.

13. Фармацевтическая комбинация по любому из пп.9, 10 или 12, где соединение кремния обеспечено стабилизирующим агентом, ингибирующим полимеризацию соединения кремния, при этом стабилизирующий агент предпочтительно выбирают из группы, состоящей из аминокислот, пептидов и белковых гидролизатов, органических кислот, фенола и полифенольных соединений, многоатомных спиртов, таких как мальтодекстрин, соединения четвертичного аммония и альдегиды, предпочтительно, когда стабилизирующий агент представляет собой или содержит соединение четвертичного аммония, и наиболее предпочтительно, когда стабилизирующий агент представляет собой холин.

14. Фармацевтическая комбинация по любому из пп.9 или 11, где магний предназначен для перорального введения в виде соли магния, такой как неорганическая соль магния и/или органическая соль магния, предпочтительно органическая соль магния, более предпочтительно по меньшей мере две органические соли магния.

15. Фармацевтическая комбинация по любому из пп.9-14, где соединение кремния дополнительно обеспечено связывающим веществом, при этом указанная комбинация соединения кремния, стабилизирующего агента и связывающего вещества находится в гранулированной форме, а при этом магний находится в твердой форме, и гранулят и магний присутствуют в фармацевтическом составе в виде твердой смеси.

16. Фармацевтическая комбинация по п.15, где связывающее вещество представляет собой водорастворимое связывающее вещество, например растворимый в холодной воде крахмал.

