

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202390948** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки  
**2023.06.29**

(22) Дата подачи заявки  
**2021.09.23**

(51) Int. Cl. *A61K 31/737* (2006.01)  
*A61K 31/728* (2006.01)  
*A61K 36/03* (2006.01)  
*A61K 36/05* (2006.01)  
*A61K 9/08* (2006.01)  
*A61K 9/28* (2006.01)  
*A61K 33/08* (2006.01)  
*A61K 33/12* (2006.01)  
*A61K 33/14* (2006.01)  
*A61K 35/644* (2015.01)  
*A61K 36/886* (2006.01)  
*A61P 1/02* (2006.01)  
*A61P 1/04* (2006.01)  
*A61P 1/08* (2006.01)  
*A61Q 11/00* (2006.01)

---

(54) **КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩИЕ РАСТИТЕЛЬНЫЙ ХОНДРОИТИН ИЛИ ЕГО АНАЛОГ, И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НАРУШЕНИЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РОТОВОГО КАНАЛА, ФАРИНГАЛЬНО-ЛАРИНГАЛЬНОГО И/ИЛИ ЖЕЛУДОЧНО-ПИЩЕВОДНОГО ТРАКТА**

---

(31) **10202000022471**

(32) **2020.09.23**

(33) **IT**

(86) **PST/IV2021/058670**

(87) **WO 2022/064406 2022.03.31**

(71) Заявитель:

**СОФАР СВИСС СА (CH)**

(72) Изобретатель:

**Биффи Андреа (CH)**

(74) Представитель:

**Медведев В.Н. (RU)**

---

(57) Изобретение относится к смесям или композициям, содержащим хондроитинсульфат растительного происхождения или его аналог (экстракт водоросли) и к их применению для профилактического или направленного на излечение лечения заболеваний и симптомов, вызванных желудочным рефлюксом в желудочно-пищеводном тракте или во внепищеводных областях, и язвами, повреждениями и/или воспалениями слизистых оболочек или выстилающих тканей различных анатомических областей, присутствующих в тракте от желудка до полости рта, также включая верхние дыхательные пути.

**A1**

**202390948**

**202390948**

**A1**

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420- 577669EA/081

### **КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩИЕ РАСТИТЕЛЬНЫЙ ХОНДРОИТИН ИЛИ ЕГО АНАЛОГ, И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НАРУШЕНИЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РОТОВОГО КАНАЛА, ФАРИНГАЛЬНО-ЛАРИНГАЛЬНОГО И/ИЛИ ЖЕЛУДОЧНО-ПИЩЕВОДНОГО ТРАКТА**

Настоящее изобретение относится к смесям или композициям, содержащим хондроитинсульфат растительного происхождения или его аналог, где указанный аналог содержит или альтернативно состоит из экстракта водорослей и необязательно гиалуроновой кислоты. Более того, настоящее изобретение относится к указанным смесям или указанным композициям, содержащим хондроитин растительного происхождения или указанный его аналог, для применения для профилактического или направленного на излечение лечения заболеваний и/или симптомов слизистой оболочки полости рта, слизистой оболочки ларингофарингеального тракта и/или слизистой оболочки желудочно-пищеводного тракта, например, таких как заболевания и/или симптомы, вызываемые желудочным рефлюксом в желудочно-пищеводном тракте или во внепищеводных областях, и язвами, повреждениями и/или воспалениями, возникающими в слизистых оболочках или выстилающих тканях различных анатомических областей, находящихся в тракте от желудка до полости рта, также включая верхние дыхательные пути.

Повреждение или воспаление слизистых оболочек ротового канала и верхних дыхательных путей, ларингофарингеального и/или желудочно-пищеводного тракта является широко распространенной проблемой в популяции, которая, помимо ухудшения качества жизни и возникновения затруднений приема пищи и напитков, может приводить к долговременному повреждению высокой тяжести.

Находящиеся в слизистой оболочке желудка париетальные клетки отвечают за секрецию хлористоводородной кислоты в желудке. Химические и физические стимулы индуцируют высвобождение многочисленных медиаторов, которые тонко регулируют эту секрецию. Однако в некоторых случаях происходит дисбаланс этой регуляции, что приводит к гиперсекреции кислоты. Более того, недостаточная функция нижнего пищеводного сфинктера приводит к обратному току кислого секрета желудка и/или билиарного и/или комбинированного секрета из желудка в пищевод и/или во внепищеводные области. Указанная гиперсекреция кислоты и/или указанный обратный ток секрета желудка и/или билиарного и/или комбинированного секрета может приводить к патологическим состояниям, таким как желудочно-пищеводная рефлюксная болезнь, фарингально-ларингальная (или внепищеводная) рефлюксная болезнь и/или образование язв на слизистой оболочке верхней части пищеварительного тракта вплоть до полости рта, также включая верхние дыхательные пути.

Желудочно-пищеводная рефлюксная болезнь (GERD) представляет собой клиническое состояние, характеризующееся массивным обратным током содержимого желудка и двенадцатиперстной кишки в пищевод. Высококислое содержимое желудка и

желчь, содержащаяся в нем, при контакте со слизистой оболочкой пищевода вызывают воспалительные состояния, которые могут приводить к изжоге или пищеводным язвам. Характерные симптомы этого нарушения могут быть подразделены на типичные (например, регургитация кислоты, изжога), атипичные (например, ощущение полноты желудка, эпигастральная боль, диспепсия, тошнота) и внепищеводные (например, хронический кашель, бронхоспазм, ларингоспазм, хрипение, ощущение кома в горле, дисфония, дисфагия, чрезмерное першение в горле, боль или жжение в горле, воспаленное горло, постназальное затекание, ларингит, фарингит и/или другие симптомы верхних дыхательных путей).

Ларингофарингеальная рефлюксная болезнь (LPR) или внепищеводный рефлюкс представляет собой клиническое состояние, характеризующееся обратным током содержимого желудка и двенадцатиперстной кишки из желудка во внепищеводные области, такие как верхние дыхательные пути (полость носа, околоносовые пазухи, полость рта, глотка, надгортанная область и гортань).

Гиперсекрецию кислоты, желудочно-пищеводный, фарингально-ларингальный или внепищеводный рефлюкс, язвы на слизистой оболочке желудка и пищевода и другие симптомы и нарушения, связанные с ними, можно лечить способами фармакологической терапии (например, H<sub>2</sub>-антигистамины; ингибиторы протонной помпы (PPI), и т.д.) посредством соединений, которые проявляют, в основном, механическое действие (например, флозирующий рафт или образование пленок, выстилающих слизистую оболочку).

Применение композиций, содержащих хондроитинсульфат, для предупреждения и/или лечения воспалений, язв и/или повреждений слизистых оболочек ротового канала, ларингофарингального тракта и/или желудочно-пищеводного тракта известно в данной области. Однако хондроитин или хондроитинсульфат, используемые в продуктах или лекарственных средствах, доступных в продаже, получают посредством экстракции из хрящей животных, например, таких как хрящи крупного рогатого скота, свиней, кур, акул, рыб или ракообразных. На сегодняшний день, способы получения соединений, предназначенных для применения у человека (например, для пищевых, биомедицинских или фармацевтических применений), получаемых с использованием животного источника в качестве исходного материала, имеют несколько ограничений и недостатков, много критики, связанной с безопасностью соединения, а также критику этической, религиозной и моральной природы. Помимо вышеуказанного, веганы и вегетарианцы остаются категориями индивидуумов, для которых исключается применение определенных продуктов, например, таких как продукты или композиции для предупреждения и/или лечения воспалений, язв и/или повреждений слизистых оболочек ротового канала, верхних дыхательных путей, ларингофарингального тракта и/или желудочно-пищеводного тракта, если они содержат хондроитин или хондроитинсульфат животного происхождения.

В US 2019/262388 A1 проиллюстрирована жидкая композиция для применения для

лечения желудочно-пищеводного рефлюкса, где указанная композиция содержит смесь, содержащую или, альтернативно, состоящую из комбинации геля Aloe vera, гиалуроновой кислоты и меда, и, необязательно, пищевых или фармацевтических добавок и/или технологических эксципиентов.

В US 2019/125664 A1 проиллюстрирована жевательная, и/или перорально растворимая таблетка, и/или растворимая в полости рта таблетка на основе гиалуроновой кислоты и хондроитинсульфата, и/или их солей.

В US 2019/314402 A1 описана мукоадгезивная композиция, содержащая хондроитинсульфат, ксилан и глицерин, для лечения и предупреждения желудочно-пищеводного рефлюкса.

В EP 3 240 550 A1 проиллюстрирована комбинация гиалуроновой кислоты, хондроитинсульфата и магалдрата для предупреждения или лечения желудочной гиперацидности и желудочно-пищеводного рефлюкса, и сходных заболеваний.

TZIVELEKA LETO-AIKATERINI ET AL: "Ulvan, a bioactive marine sulphated polysaccharide as a key constituent of hybrid biomaterials: A review", CARBOHYDRATE POLYMERS, vol. 218, pages 355-370, представляет собой исследование, которое содержит общую информацию о химической структуре и вариативности, процессах экстракции, физико-химических свойствах и видах биологической активности ульвана.

Таким образом, в области фармацевтических препаратов, композиций для медицинских устройств, нутрицевтических средств, продуктов питания для специальных медицинских целей (FSMP), пищевых добавок или продуктов питания ощущается потребность со стороны рыночных операторов в наличии продуктов или медикаментов, доступных всем категориям потребителей, включая веганов, вегетарианцев, индивидуумов, страдающих от аллергии, и индивидуумов, которые по религиозным или идеологическим причинам не могут употреблять продукты или медикаменты, содержащие соединения или ингредиенты животного происхождения. Более того, ощущается потребность в производстве продуктов или композиций, содержащих только ингредиенты растительного происхождения, которые являются экономичными, легкими в получении и стабильными с течением времени.

Техническая проблема, на которую направлено и которую решает настоящее изобретение, состоит в предоставлении композиций, которые являются эффективными и не имеют побочных эффектов и которые можно вводить любой категории индивидуумов для применения в способе профилактического или направленного на излечение лечения заболеваний и/или симптомов слизистой оболочки полости рта и верхних дыхательных путей, слизистой оболочки ларингофарингеального тракта и слизистой оболочки желудочно-пищеводного тракта, например, таких как заболевания и/или симптомы, вызываемые желудочным рефлюксом в желудочно-пищеводном тракте или во внепищеводных областях, и язвами, повреждениями и/или воспалениями, возникающими в слизистой оболочке или в выстилающих тканях различных анатомических областей, находящихся в пищеварительном тракте от желудка до полости рта, также включая

верхние дыхательные пути.

Более того, техническая проблема, на которую направлено и которая решается настоящим изобретением, состоит в предоставлении композиций, эффективных для вышеупомянутого лечения, которые имеют превосходный фармакокинетический профиль при введении индивидууму пероральным путем, который представляет собой превосходную кишечную проницаемость и высокую биодоступность в крови всей композиции или по меньшей мере активного ингредиента.

Для преодоления указанных технических проблем после фазы тщательного изучения и разработки заявитель предоставил смеси или композиции, содержащие хондроитин или хондроитинсульфат растительного происхождения или их аналог, где указанный аналог содержит или альтернативно состоит из экстракта по меньшей мере одной водоросли и необязательно гиалуроновой кислоты, где указанная по меньшей мере одна водоросль представляет собой водоросль, принадлежащую виду *Ulva Lactuca* (L.), и/или водоросль, принадлежащую роду *Fucus* (L.), предпочтительно виду *Fucus Vesiculosus*, как описано в настоящем описании и прилагаемой формуле изобретения.

Указанные смеси или композиции по изобретению, содержащие хондроитин или хондроитинсульфат растительного происхождения или их указанный аналог, при введении индивидууму способны проявлять - длительным и эффективным образом - механическую защиту выстилки слизистых оболочек или тканей, присутствующих в тракте от желудка до полости рта, также включая верхние дыхательные пути, а также противовоспалительное действие или действие, направленное на реэпителизацию и/или рубцевание указанных слизистых оболочек или тканей. В результате, указанные смеси или композиции по изобретению, содержащие хондроитин или хондроитинсульфат растительного происхождения, или их указанный аналог, способны предупреждать и/или лечить заболевания и/или симптомы в слизистой оболочке полости рта и верхних дыхательных путей, ларингофарингального тракта и/или желудочно-пищеводного тракта эффективным образом и без побочных эффектов. Более того, смеси и композиции по изобретению, содержащие указанный хондроитин или хондроитинсульфат, или их аналог растительного происхождения, могут использоваться всеми категориями индивидуумов, включая индивидуумов, которые не могут или не желают употреблять продукты, полностью или частично происходящие из животных источников.

Наконец, смеси или композиции по настоящему изобретению легко получать, и их получение является экономичным.

Эти и другие задачи, которые станут очевидными из подробного описания, которое следует далее, решаются посредством смесей и композиций по настоящему изобретению благодаря техническим характеристикам, представленным в описании и в прилагаемой формуле изобретения.

Первый аспект настоящего изобретения относится к смеси (сокращенно, смесь по изобретению), содержащей или альтернативно состоящей из: (a.1) низкомолекулярного хондроитина или хондроитинсульфата растительного происхождения или его соли,

предпочтительно хондроитинсульфата натрия, или (а.2) аналога хондроитина или растительного хондроитинсульфата, такого как смесь, содержащая или альтернативно состоящая из экстракта по меньшей мере одной водоросли и необязательно гиалуроновой кислоты, где указанная по меньшей мере одна водоросль представляет собой водоросль, принадлежащую виду *Ulva Lactuca* (L.), и/или водоросль, принадлежащую роду *Fucus* (L.), предпочтительно виду *Fucus Vesiculosus*.

Второй аспект настоящего изобретения относится к композиции (сокращенно, композиции по изобретению), содержащей указанную смесь по изобретению и по меньшей мере одну приемлемую добавку и/или эксципиент фармацевтической или пищевой категории.

Третий аспект настоящего изобретения относится к указанной смеси или указанной композиции по изобретению, содержащей хондроитинсульфат растительного происхождения или его указанный аналог (т.е. экстракт по меньшей мере одной водоросли и гиалуроновой кислоты), для применения в качестве лекарственного средства, предпочтительно для применения в способе профилактического или направленного на излечение лечения заболеваний и/или симптомов слизистой оболочки полости рта и верхних дыхательных путей, слизистой оболочки ларингофарингеального тракта и слизистой оболочки желудочно-пищеводного тракта, как определено в контексте настоящего описания.

Четвертый аспект настоящего изобретения относится к немедицинскому применению указанного хондроитина или хондроитинсульфата растительного происхождения или их указанного аналога (т.е. экстракта по меньшей мере одной водоросли и необязательно гиалуроновой кислоты) для получения косметических соединений и/или в качестве добавки или эксципиента при изготовлении фармацевтических препаратов, медицинских устройств, нутрицевтических средств, продуктов питания для специальных медицинских целей (FSMP), пищевых добавок или продуктов питания.

#### ЧЕРТЕЖИ

На фиг.1 представлены результаты теста с люцифером желтым после обработки в течение 15 минут+2 часа и применения кофеина.

#### ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Первый аспект настоящего изобретения относится к смеси (сокращенно, смесь по изобретению), содержащей или альтернативно состоящей из:

(а.1) хондроитина или хондроитинсульфата растительного происхождения или его соли, предпочтительно хондроитинсульфата натрия, имеющих среднюю молекулярную массу, составляющую приблизительно от 1 кДа до 250 кДа, предпочтительно составляющую от 1 кДа до менее или ровно 50 кДа ( $\leq 50$  кДа), более предпочтительно от приблизительно 1 кДа до приблизительно 20 кДа (например, от 5 кДа до 15 кДа), или

(а.2) аналога хондроитина или растительного хондроитинсульфата, такого как состав, содержащий смесь, содержащую или альтернативно состоящую из экстракта по

меньшей мере одной водоросли и необязательно гиалуроновой кислоты или ее соли (гиалуронат), где указанная по меньшей мере одна водоросль содержит или альтернативно состоит из водоросли, принадлежащей виду *Ulva Lactuca* (L.), и/или водоросли, принадлежащей роду *Fucus* (L.) (предпочтительно принадлежащей виду *Fucus Vesiculosus*).

Выражения "растительный хондроитинсульфат" и "хондроитинсульфат растительного происхождения" являются синонимами и определяют хондроитинсульфат или его соль, происходящие только из растительного источника и не содержащие животных производных.

В контексте настоящего изобретения выражение "хондроитинсульфат" используется для указания как на хондроитин сульфат как таковой, так и на его приемлемую соль фармацевтической или пищевой категории, предпочтительно хондроитинсульфат натрия (моно- или динатрий).

В контексте настоящего изобретения выражения "хондроитинсульфат" и "хондроитин" могут использоваться в качестве синонимов и взаимозаменяемо.

В контексте настоящего изобретения указанная смесь, содержащая или альтернативно состоящая из экстракта по меньшей мере одной водоросли и необязательно гиалуроновой кислоты или ее соли (гиалуронат) для целей простоты может упоминаться как "аналог хондроитинсульфата" или "растительное вещество".

Хондроитинсульфат представляет собой сульфатированный гликозаминогликан (сокращенно, GAG), такой как полисахарид варьирующей длины, содержащий два чередующихся моносахарида: N-ацетил-D-галактозамин и D-глюкуроновую кислоту. Хондроитинсульфат может использоваться в контексте настоящего изобретения в форме соли хондроитинсульфата, например, такой как соль натрия, калия, кальция, магния или алюминия, предпочтительно хондроитинсульфат натрия.

Указанный (а.1) хондроитинсульфат или его соль (предпочтительно хондроитинсульфат натрия), используемый в контексте настоящего изобретения, состоит из хондроитинсульфата, получаемого путем экстракции и/или ферментации из растительного источника (например, по меньшей мере одно растение, и/или один гриб, и/или одна водоросль), имеющего низкую среднюю молекулярную массу, гомогенный профиль и низкую полидисперсность, как описано в настоящем описании.

Указанный (а.1) растительный хондроитинсульфат или его соль (например, хондроитинсульфат натрия), используемый в контексте настоящего изобретения, имеет среднюю молекулярную массу, составляющую приблизительно от 1 кДа до 250 кДа (например, 100 кДа, 150 кДа или 200 кДа), предпочтительно от приблизительно 1 кДа до менее чем или ровно 50 кДа (например, 2 кДа, 3 кДа, 4 кДа, 5 кДа, 6 кДа, 7 кДа, 8 кДа, 9 кДа, 10 кДа, 11 кДа, 12 кДа, 13 кДа, 14 кДа, 15 кДа, 20 кДа, 25 кДа, 30 кДа, 35 кДа, 40 кДа или 50 кДа), предпочтительно от приблизительно 1 кДа до приблизительно 20 кДа, более предпочтительно от приблизительно 5 кДа до приблизительно 15 кДа (1000 Да=1 кДа, Да=Дальтон). Указанный (а.1) низкомолекулярный растительный хондроитинсульфат

(например, приблизительно 1-50 кДа или приблизительно 1-20 кДа) демонстрирует свойства большей проницаемости на уровне кишечника и большей биодоступности в крови при введении индивидууму относительно хондроитинсульфата, имеющего более высокую молекулярную массу (например, >50 кДа, или >100 кДа, или 250-1000 кДа), например, такого как хондроитин животного происхождения (например, курицы).

Предпочтительно, хондроитинсульфат растительного происхождения или его соль (например, хондроитинсульфат натрия), используемые в контексте настоящего изобретения, имеют плотность заряда, составляющую от приблизительно 0,70 до приблизительно 1,50 (например, 0,80, 0,85, 0,87, 0,90, 0,92, 0,94, 0,96, 1,10, 1,30 или 1,40), предпочтительно составляющую от приблизительно 0,75 до приблизительно 1,20, более предпочтительно составляющую от приблизительно 0,80 до приблизительно 0,99.

Растительный хондроитинсульфат или его соль (например, хондроитинсульфат натрия), используемый в контексте настоящего изобретения, предпочтительно содержит процент по массе 6-хондроитинсульфата, составляющий от 50% до 99,5% (например, приблизительно 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 98%), предпочтительно, от 75% до 90% или 95%, и процент по массе 4-хондроитинсульфата, составляющий от приблизительно 0,01% до приблизительно 10% (например, приблизительно 0,05%, 0,1%, 0,2%, 0,3%, 0,4%, 0,5%, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8% или 9%), предпочтительно от 0,1% до 5% или 10%, относительно общего количества дисахаридов, содержащихся в хондроитинсульфате; причем указанные проценты (%) определяют, например, посредством ВЭЖХ.

Указанный растительный хондроитинсульфат или его соль дополнительно содержит низкие проценты по массе хондроитинсульфата, где группа  $\text{SO}_3\text{H}$  или  $\text{SO}_3^-$  находится в положении 4,6-CS и/или 2,6-CS и/или 2,4-CS, где, например, указанные низкие проценты составляют от 0,01% до 20% (например, приблизительно 0,1%, 0,5%, 1%, 2%, 4%, 5%, 8%, 10% или 15%), относительно общего количества дисахаридов, содержащихся в указанном растительном хондроитинсульфате.

Один из вариантов осуществления указанного (а.1) хондроитинсульфата растительного происхождения представляет собой хондроитинсульфат натрия, имеющий среднюю молекулярную массу от приблизительно 7 кДа до приблизительно 12 кДа (приблизительно 9 кДа), содержание белка  $\leq 0,5\%$  (приблизительно 0,1%), содержание 6-хондроитинсульфата от приблизительно 75% до приблизительно 90% и 4-хондроитинсульфата в процентах по массе, составляющих от 0,1% до приблизительно 5% (% по массе относительно общего количества дисахаридов, содержащихся в хондроитинсульфате).

В контексте настоящего изобретения указанную (а.2) композицию, содержащую смесь, содержащую или альтернативно состоящую из экстракта по меньшей мере одной водоросли (*Ulva Lactuca* и/или *Fucus*) и необязательно гиалуроновой кислоты, определяют как "аналог растительного хондроитинсульфата" (или "аналог растительного хондроитина"), ввиду того, что она представляет собой композицию или смесь, которая



имитирует хондроитинсульфат (или хондроитин), благодаря присутствию в указанной смеси (а.2) мукополисахаридов, которыми обогащены водоросли *Ulva Lactuca* и/или *Fucus*, содержащих глюкуроновую кислоту и N-ацетилглюкозамин.

*Ulva Lactuca* (или морской салат-латук) представляет собой вид зеленых водорослей класса *Ulvophyceae*, отряд *Ulvales*, семейство *Ulvaceae*, род *Ulva*.

*Fucus* является родом морских водорослей, принадлежащих классу *Phaeophyceae*, отряд *Fucales*, семейства *Fucaceae*. Существуют различные виды, принадлежащие роду *Fucus*; в контексте настоящего изобретения водоросль рода *Fucus* предпочтительно принадлежит виду *Fucus vesiculosus*.

N-ацетилглюкозамин представляет собой модифицированный моносахарид, имеющий формулу  $C_8H_{15}NO_6$  (N-ацетилированное производное 2-глюкозамина), наименование IUPAC: 2-ацетиламино-2-дезоксид-D-глюкоза (пример CAS № 7512-17-6). Глюкуроновая кислота (D-глюкуроновая кислота, молекулярная формула  $C_6H_{10}O_7$ ) представляет собой органическое соединение, относящееся к категории альдуроновых кислот, и оно образуется в результате окисления первичной спиртовой группы (ОН, связанный с С-6) D-глюкозы до карбоновой группы. Мукополисахариды (известные как GAG) представляют собой гликозаминогликаны, чьи длинные "неразветвленные" цепи, состоящие из дисахаридных элементов, продолжают повторяться в определенном порядке чередования аминсахарида, который представляет собой моносахарид, содержащий функциональную аминогруппу (-NH<sub>2</sub>) вместо функциональной гидроксильной группы (-ОН).

Указанный экстракт (или продукт ферментации) по меньшей мере одной водоросли, где указанная по меньшей мере одна водоросль содержит или альтернативно состоит из *Ulva Lactuca* и/или *Fucus* (предпочтительно *Fucus Vesiculosus*), получают посредством способов и оборудования, пригодных для экстракции морской водоросли, известных специалисту в данной области (например, экстракция, включающая стадию ферментации). Указанный экстракт *Ulva Lactuca* и *Fucus* может быть получен, начиная со смеси *Ulva Lactuca* и *Fucus*, или путем экстракции по отдельности *Ulva Lactuca* и *Fucus* и комбинирования двух полученных экстрактов.

Указанный аналог (а.2) растительного хондроитинсульфата, такой как композиция, содержащая смесь, содержащую или альтернативно состоящую из экстракта по меньшей мере одной водоросли (*Ulva Lactuca* и/или *Fucus*) и необязательно гиалуроновой кислоты (или ее соли), и по меньшей мере одну добавку и/или эксципиент (предпочтительно, мальтодекстрин или пшеничный мальтодекстрин), является продуктом, который не содержит производные животного происхождения и преимущественно является "свободным от аллергенов". Указанный экстракт *Ulva Lactuca* и/или указанный экстракт *Fucus* обогащены мукополисахаридами (например, они содержат мукополисахариды в процентах по массе от приблизительно 10% до приблизительно 95% относительно общей массы экстракта, таких как приблизительно 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% или 90%).

Помимо экстракта по меньшей мере одной водоросли (*Ulva Lactuca* и/или *Fucus*), указанный аналог (а.2) растительного хондроитинсульфата может дополнительно содержать гиалуроновую кислоту или ее соль, предпочтительно гиалуронат натрия, имеющую среднюю молекулярную массу, составляющую от приблизительно 1 кДа до приблизительно 2000 кДа (например, приблизительно 100 кДа, 200 кДа, 300 кДа, 400 кДа, 500 кДа, 600 кДа, 700 кДа, 800 кДа, 900 кДа, 1000 кДа, 1200 кДа или 1500 кДа).

Один из вариантов осуществления указанного аналога (а.2) растительного хондроитинсульфата, который может использоваться в контексте настоящего изобретения, относится к составу, содержащему или альтернативно состоящему из экстракта *Ulva Lactuca* и *Fucus vesiculosus* и, более того, пшеничного мальтодекстрина и, необязательно, гиалуроната натрия, где указанный состав не содержит производные животного происхождения и является "свободным от аллергенов", и имеет следующие характеристики: порошковая форма, плотность (объемная плотность): 0,4-0,6 г/мл, размер частиц: >95% через 30# (Ситовый анализ США), количество As, Pb, Cd, Hg согласно стандарту EP 7,0 (As < 1 м.д., Pb < 3 м.д., Cd < 1 м.д., Hg < 0,1 м.д.), бактерии TVC <  $3,0 \times 10^3$  к.о.е./г, дрожжи <  $3,0 \times 10^3$  к.о.е./г; растворимость в воде: приблизительно 2 г/л, содержит только продукты, допустимые законодательствам ЕС по пищевым ингредиентам; и где указанный состав содержит - в процентах по массе - экстракт *Ulva Lactuca* приблизительно от 25% до 50% и экстракт *Fucus vesiculosus* приблизительно от 25% до 50%, мальтодекстрин приблизительно от 5% до 30%, и необязательно гиалуронат натрия от приблизительно 1% до приблизительно 15%, где указанные проценты приведены относительно общей массы состава.

Указанный аналог (а.2) растительного хондроитинсульфата может содержать указанный экстракт по меньшей мере одной водоросли (*Ulva Lactuca* и/или *Fucus*) в процентах по массе от 30% до 95% относительно общей массы (а.2) (например, приблизительно 35%, 40%, 50%, 60%, 70% или 80% или 90%), предпочтительно от 40% до 95%, более предпочтительно от 60% до 90%; и/или где указанный экстракт по меньшей мере одной водоросли содержит экстракт *Ulva Lactuca* и экстракт *Fucus* (предпочтительно, *Fucus vesiculosus*) в соотношении по массе или в процентах п/п (например, порошковый продукт) *Ulva Lactuca*: *Fucus*=приблизительно от 2:1 до 1:2, предпочтительно 1:1.

Указанный аналог (а.2) растительного хондроитинсульфата может содержать указанный экстракт по меньшей мере одной водоросли (*Ulva Lactuca* и/или *Fucus*) в процентах по массе, составляющих от 30% до 95% относительно общей массы (а.2) (например, приблизительно 40%, 50%, 60%, 70%, 80% или 90%; процентное соотношение *Ulva Lactuca*: *Fucus*=приблизительно от 2:1 до 1:2, предпочтительно 1:1, если оба из них присутствуют) и, необязательно, указанную гиалуроновую кислоту или ее соль в процентах по массе, составляющих от 1% до 30% относительно общей массы (а.2) (например, приблизительно 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15% или 20%), и необязательно по меньшей мере одну добавку и/или эксципиент; например, указанный

экстракт по меньшей мере одной водоросли (*Ulva Lactuca* и/или *Fucus*) от 60% до 90% и необязательно гиалуроновую кислоту или ее соль от 1% до 20%, или указанный экстракт по меньшей мере одной водоросли (*Ulva Lactuca* и/или *Fucus*) от 65% до 85% и гиалуроновую кислоту или ее соль от 1% до 15%, или указанный экстракт по меньшей мере одной водоросли (*Ulva Lactuca* и/или *Fucus*) от 70% до 80% и необязательно гиалуроновую кислоту или ее соль от 1% до 10%.

Указанная смесь по изобретению может содержать или альтернативно состоять из:

(a.1) хондроитинсульфата растительного происхождения или его соли, предпочтительно хондроитинсульфата натрия, имеющего среднюю молекулярную массу, составляющую от 1 кДа до 250 кДа или 100 кДа, предпочтительно от 1 кДа до менее чем или ровно 50 кДа, предпочтительно от 1 кДа до 20 кДа (например, от 5 кДа до 15 кДа), или

(a.2) аналога растительного хондроитина, такого как состав, содержащий смесь, содержащую или альтернативно состоящую из экстракта *Ulva Lactuca* и/или *Fucus* (предпочтительно, *Fucus vesiculosus*) и необязательно гиалуроновой кислоты или ее соли (предпочтительно, гиалуронат натрия), и, более того, в дополнение к (a.1) или (a.2)

(b) гиалуроновой кислоты или приемлемой соли фармацевтической или пищевой категории, например, гиалуроновой кислоты или ее соли, имеющей среднюю молекулярную массу от приблизительно 1 кДа до приблизительно 2000 кДа.

Помимо (a.1) растительного хондроитинсульфата или (a.2) аналога растительного хондроитинсульфата (т.е. смесь, содержащая экстракт *Ulva Lactuca* и/или *Fucus* и необязательно гиалуроновую кислоту или ее соль) и необязательно (c) основного вещества, указанная (b) гиалуроновая кислота или ее соль, присутствующая в смеси по изобретению, предпочтительно представляет собой гиалуроновую кислоту (линейную или разветвленную), имеющую среднюю молекулярную массу, составляющую от приблизительно 1 кДа до приблизительно 10000 кДа, предпочтительно от приблизительно 1 кДа до приблизительно 2000 кДа, более предпочтительно от приблизительно 200 кДа до приблизительно 1500 кДа (например 300 кДа, 500 кДа, 550 кДа, 700 кДа, 800 кДа, 900 кДа, 1000 кДа, 1200 кДа или 1400 кДа), еще более предпочтительно от приблизительно 400 кДа до приблизительно 1000 кДа, или от приблизительно 600 кДа до приблизительно 800 кДа; преимущественно она представляет собой гиалуронат натрия, имеющий среднюю молекулярную массу, составляющую от 400 кДа до 800 кДа (например, CAS № 9067-32-7).

В контексте настоящего изобретения выражение "гиалуроновая кислота" используется для указания как на гиалуроновую кислоту как таковую, так и на ее приемлемую соль фармацевтической или пищевой категории. Указанная соль гиалуроновой кислоты предпочтительно представляет собой соль щелочного металла или соль щелочноземельного металла, например выбранную из группы, содержащей или альтернативно состоящей из гиалуроната натрия, гиалуроната калия, гиалуроната кальция и гиалуроната магния; более предпочтительно, гиалуроната натрия.

В одном варианте осуществления смесь по изобретению может содержать или альтернативно состоять из:

(a.1) хондроитинсульфата растительного происхождения или его соли, предпочтительно хондроитинсульфата натрия, имеющего среднюю молекулярную массу, составляющую от 1 кДа до  $\leq 50$  кДа (например, от 1 кДа до 20 кДа или от 5 кДа до 15 кДа), и

(b) гиалуроната натрия, имеющего среднюю молекулярную массу от приблизительно 400 кДа до приблизительно 1000 кДа, или от приблизительно 600 кДа до приблизительно 800 кДа; преимущественно гиалуроната натрия, имеющего среднюю молекулярную массу, составляющую от 400 кДа до 800 кДа (например, CAS № 9067-32-7).

В одном варианте осуществления смесь по изобретению может содержать или альтернативно состоять из:

(a.2) аналога растительного хондроитина, такого как состав, содержащий смесь, содержащую или альтернативно состоящую из экстракта *Ulva Lactuca* и/или *Fucus* (предпочтительно, *Fucus vesiculosus*) и необязательно гиалуроновой кислоты или ее соли (предпочтительно, гиалуроната натрия), и, кроме того,

(b) гиалуроната натрия, имеющего среднюю молекулярную массу от 200 кДа до 1500 кДа, предпочтительно, гиалуроната натрия, имеющего среднюю молекулярную массу от приблизительно 400 кДа до приблизительно 1000 кДа, или от приблизительно 600 кДа до приблизительно 800 кДа; преимущественно, гиалуроната натрия, имеющего среднюю молекулярную массу, составляющую от 400 кДа до 800 кДа (пример, CAS № 9067-32-7).

В частности, смесь по изобретению может содержать или альтернативно состоять из:

(a.2) аналога растительного хондроитина, такого как состав, содержащий смесь, содержащую или альтернативно состоящую из экстракта *Ulva Lactuca* и *Fucus* (предпочтительно, *Fucus vesiculosus*) и необязательно гиалуроновой кислоты или ее соли (предпочтительно, гиалуроната натрия), и, кроме того,

(b) гиалуроната натрия, имеющего среднюю молекулярную массу от 200 кДа до 1500 кДа, предпочтительно гиалуроната натрия, имеющего среднюю молекулярную массу от приблизительно 400 кДа до приблизительно 1000 кДа, или от приблизительно 600 кДа до приблизительно 800 кДа; преимущественно гиалуроната натрия, имеющего среднюю молекулярную массу, составляющую от 400 кДа до 800 кДа (например, CAS № 9067-32-7).

Указанная смесь по изобретению может содержать или альтернативно состоять из:

(a.1) хондроитинсульфата растительного происхождения или его соли, предпочтительно хондроитинсульфата натрия, имеющего среднюю молекулярную массу, составляющую от 1 кДа до 250 кДа, предпочтительно от 1 кДа до  $\leq 50$  кДа (например, от 1 кДа до 20 кДа или от 5 кДа до 15 кДа), или

(а.2) аналога растительного хондроитина, такого как состав, содержащий смесь, содержащую или альтернативно состоящую из экстракта *Ulva Lactuca* и/или *Fucus* (предпочтительно, *Fucus vesiculosus*) и необязательно гиалуроновой кислоты или ее соли (предпочтительно, гиалуроната натрия) и, более того, в дополнение к (а.1) или (а.2)

(b) гиалуроновой кислоты или ее соли, предпочтительно гиалуроната натрия (имеющих описанные молекулярные массы), и

(с) основного вещества с антацидными свойствами, такого как соль, выбранная из группы, содержащей или альтернативно состоящей из: соли оксида, соли гидроксида, карбонатной соли, бикарбонатной соли, силикатной соли, трисалицилатной соли, сульфатной соли, цитратной соли и их смесей, где указанная соль представляет собой соль катиона щелочного металла, или катиона щелочноземельного металла, или катиона металла (3+ или III).

Согласно предпочтительному примеру, указанная смесь по изобретению может содержать или альтернативно состоять из:

(а.1) хондроитинсульфата растительного происхождения или его соли, предпочтительно хондроитинсульфата натрия, имеющего среднюю молекулярную массу, составляющую от 1 кДа до  $\leq 50$  кДа (например, от 1 кДа до 20 кДа или от 5 кДа до 15 кДа), или

(а.2) аналога растительного хондроитина, такого как состав, содержащий смесь, содержащую или альтернативно состоящую из экстракта *Ulva Lactuca* и/или *Fucus* (предпочтительно, *Fucus vesiculosus*) и необязательно гиалуроновой кислоты или ее соли (предпочтительно, гиалуроната натрия), и, более того, в дополнение к (а.1) или (а.2)

(b) гиалуроновой кислоты или ее соли, предпочтительно гиалуроната натрия (имеющих описанные молекулярные массы), и

(с) основного вещества, где указанное основное вещество выбрано из группы, включающей или альтернативно состоящей из гидроксида алюминия, гидроксида магния, трисалицилата магния, гидроксида натрия и их смеси.

В предпочтительном варианте осуществления смеси или композиции по настоящему изобретению компоненты [(b) гиалуроновая кислота или ее соль]:[(с) основное вещество]:[(а.1) или (а.2) растительный хондроитин или его аналог] (сокращенно, НА:основное вещество:CS), как например, [НА:Al(OH)<sub>3</sub>:CS] или [НА:трисалицилат Mg:CS] или [НА:Mg(OH)<sub>2</sub>:CS], присутствуют в соотношении масс [НА:основное вещество:CS], приблизительно составляющем от 1:10:20 до 1:30:60, предпочтительно от 1:15:30 до 1:25:50, более предпочтительно, в соотношении масс [НА:основное вещество:CS] приблизительно 1:20:40.

В одном варианте осуществления смесь по изобретению содержит или альтернативно состоит из:

(b) гиалуроновой кислоты или ее соли в процентах по массе, составляющих от 0,1% до 5%; предпочтительно от 0,5% до 2%, относительно общей массы смеси;

(а.1) растительного хондроитинсульфата (или его соли), имеющего среднюю

молекулярную массу, составляющую от 1 кДа до  $\leq 50$  кДа (например, от 1 кДа до 20 кДа или от 5 кДа до 15 кДа), или (а.2) аналога растительного хондроитинсульфата (смесь экстракта *Ulva Lactuca* и/или *Fucus* и необязательно гиалуроновой кислоты), в процентах по массе, составляющих от 20% до 80%, предпочтительно от 30% до 70%, относительно общей массы смеси и необязательно;

(с) антацидного средства в процентах по массе, составляющих от 10% до 50%; предпочтительно от 20% до 40%, относительно общей массы смеси.

Например, смесь по изобретению может содержать или альтернативно состоять из:

(а.1) хондроитинсульфата растительного происхождения или его соли, предпочтительно хондроитинсульфата натрия, имеющего среднюю молекулярную массу, составляющую от 1 кДа до  $\leq 50$  кДа (например, от 1 кДа до 20 кДа или от 5 кДа до 15 кДа); или

(а.2) аналога растительного хондроитина, такого как состав, содержащий смесь, содержащую или альтернативно состоящую из экстракта *Ulva Lactuca* и/или *Fucus* (предпочтительно, *Fucus vesiculosus*) и необязательно гиалуроновой кислоты или ее соли (предпочтительно, гиалуроната натрия), и, более того, в дополнение к (а.1) или (а.2)

(b) гиалуроновой кислоты или ее соли, предпочтительно гиалуроната натрия, имеющего среднюю молекулярную массу от 400 кДа до 600 кДа или от 600 кДа до 800 кДа, и

(с) гидроксида алюминия; предпочтительно смеси гидроксида алюминия и бикарбоната натрия, в соотношении по массе 2:1.

В одном варианте осуществления смесь по изобретению может содержать или альтернативно состоять из:

(а.1) хондроитинсульфата растительного происхождения или его соли, предпочтительно хондроитинсульфата натрия, имеющего среднюю молекулярную массу, составляющую от 1 кДа до  $\leq 50$  кДа (например, от 1 кДа до 20 кДа или от 5 кДа до 15 кДа), или

(а.2) аналога растительного хондроитина, такого как состав, содержащий смесь, содержащую или альтернативно состоящую из экстракта *Ulva Lactuca* и/или *Fucus* (предпочтительно, *Fucus vesiculosus*) и необязательно гиалуроновой кислоты или ее соли (предпочтительно, гиалуроната натрия), и, более того, в дополнение к (а.1) или (а.2)

(b) гиалуроновой кислоты или ее соли, предпочтительно гиалуроната натрия, имеющих среднюю молекулярную массу от 400 кДа до 600 кДа или от 600 кДа до 800 кДа, и

(с) гидроксида магния; предпочтительно смеси гидроксида алюминия и бикарбоната натрия, в соотношении по массе 2:1.

В одном варианте осуществления смесь по изобретению может содержать или альтернативно состоять из:

(а.1) хондроитинсульфата растительного происхождения или его соли, предпочтительно хондроитинсульфата натрия, имеющего среднюю молекулярную массу,

составляющую от 1 кДа до  $\leq 50$  кДа (например, от 1 кДа до 20 кДа или от 5 кДа до 15 кДа), или

(а.2) аналога растительного хондроитина, такого как состав, содержащий смесь, содержащую или альтернативно состоящую из экстракта *Ulva Lactuca* и/или *Fucus* (предпочтительно, *Fucus vesiculosus*) и необязательно гиалуроновой кислоты или ее соли (предпочтительно, гиалуроната натрия), и, более того, в дополнение к (а.1) или (а.2)

(b) гиалуроновой кислоты или ее соли, предпочтительно гиалуроната натрия, имеющего среднюю молекулярную массу от 400 кДа до 600 кДа или от 600 кДа до 800 кДа, и

(с) трисалицилата магния, предпочтительно смеси трисалицилата магния и бикарбоната натрия в соотношении по массе 2:1; например, указанный трисалицилат магния может представлять собой трисалицилат магния в гидратированной форме (пример, CAS № 14987-04-3, формула:  $2\text{MgO} \cdot 3\text{SiO}_3 \cdot \text{водн.}$ ).

Альтернативно, указанная смесь по изобретению может содержать или альтернативно состоять из:

(а.1) хондроитинсульфата растительного происхождения или его соли, предпочтительно хондроитинсульфата натрия, имеющего среднюю молекулярную массу, составляющую от 1 кДа до  $\leq 50$  кДа (например, от 1 кДа до 20 кДа или от 5 кДа до 15 кДа), или

(а.2) аналога растительного хондроитина, такого как состав, содержащий смесь, содержащую или альтернативно состоящую из экстракта *Ulva Lactuca* и/или *Fucus* (предпочтительно, *Fucus vesiculosus*) и необязательно гиалуроновой кислоты или ее соли (предпочтительно, гиалуроната натрия) и, более того, в дополнение к (а.1) или (а.2)

(с) основного вещества, где указанное основное вещество выбрано из группы, содержащей или альтернативно состоящей из гидроксида алюминия, гидроксида магния, трисалицилата магния, гидроксида натрия и их смеси.

Второй аспект настоящего изобретения относится к композиции (сокращенно, композиция по изобретению), содержащей: указанную смесь по изобретению и по меньшей мере одну приемлемую добавку и/или эксципиент фармакологической или пищевой категории, где указанная смесь содержит или альтернативно состоит из указанных (а.1) низкомолекулярного растительного хондроитинсульфата или (а.2) аналога растительного хондроитина (т.е. экстракт водоросли/водорослей и необязательно гиалуроновая кислота) и необязательно (b) гиалуроновой кислоты и/или (с) основного вещества и/или дополнительных ингредиентов в соответствии с одним из описанных вариантов осуществления или аспектов.

Указанные по меньшей мере одна добавка и/или эксципиент фармацевтической или пищевой категории, содержащиеся в композиции по изобретению вместе со смесью по изобретению, содержащей (а.1) или (а.2) и необязательно (b) и/или (с), состоят из вещества, не имеющего терапевтической активности, пригодного для фармацевтического или пищевого применения, выбранного из вспомогательных веществ, известных

специалисту в данной области, например, таких как разбавители, растворители (включая воду, глицерин, этиловый спирт), солубилизаторы, загустители, подсластители, усилители вкуса, красители, смазывающие вещества, поверхностно-активные вещества, противомикробные средства, антиоксиданты, консерванты, pH-стабилизирующие буферы и их смеси. Указанные добавки и/или эксципиенты варьируются в зависимости от варьирования фармацевтической или пищевой формы композиции по изобретению (например, жидкая или твердая).

Указанные смеси или композиции по изобретению, содержащие (a.1) или (a.2) и необязательно (b) и/или (c) и/или дополнительные ингредиенты согласно любому описанному аспекту или варианту осуществления, могут представлять собой фармацевтические смеси или композиции, смеси или композиции для медицинских устройств (Регламент о медицинских изделиях (EU) 2017/745 (MDR)), пищевые добавки и/или продукты питания для специальных медицинских целей (FSMP).

Смеси или композиции по изобретению, содержащие (a.1) или (a.2) и необязательно (b) и/или (c) и/или дополнительные ингредиенты согласно любому описанному аспекту или варианту осуществления, не содержат биоадгезивные полимеры, например, такие как полоксамеры и/или сополимеры этилена и пропиленоксида (например, коммерческий продукт Lutrol<sup>®</sup>, такой как Lutrol<sup>®</sup> F127), и/или полимеры винилпирролидона или поливинилпирролидона.

Третий аспект настоящего изобретения относится к указанным смесям или композициям по изобретению, содержащим указанный (a.1) или (a.2) и необязательно (b) и/или (c) и дополнительные ингредиенты согласно любому из описанных аспектов или вариантов осуществления для применения в качестве лекарственного средства; предпочтительно для применения в способе профилактического или направленного на излечение лечения заболеваний и/или симптомов слизистой оболочки полости рта и/или верхних дыхательных путей, слизистой оболочки ларингофарингеального тракта и слизистой оболочки желудочно-пищеводного тракта, например, таких как заболевания и/или симптомы, вызываемые желудочным рефлюксом в желудочно-пищеводном тракте или во внепищеводных областях, и язвами, повреждениями и/или воспалениями, возникающими в слизистой оболочке или выстилающих тканях различных анатомических областей, присутствующих в тракте от желудка до полости рта, также включая верхние дыхательные пути. Указанный способ лечения обеспечивает введение смеси или композиции по настоящему изобретению в терапевтически эффективном количестве индивидууму, нуждающемуся в этом.

Указанные заболевания и/или симптомы могут быть выбраны из группы, включающей или альтернативно состоящей из:

- желудочно-пищеводной рефлюксной болезни (GERD), ларингофарингеальной рефлюксной болезни (LPR), повреждений или язв на слизистой оболочке или тканях полости рта (включая язык и/или небо), повреждений или язв на слизистой оболочке или тканях фаринго-ларингального тракта, повреждений или язв на слизистой оболочке или



тканях пищевого канала, пищеводных язв, деэпителизации слизистой оболочки пищевода, пептических язв и/или желудочных язв; и/или

- мукозита, афтозных и/или афтоидных повреждений; и/или

- острых или хронических воспалений слизистой оболочки или тканей полости рта, острых или хронических воспалений слизистой оболочки/тканей фаринго-ларингального тракта, острых или хронических воспалений слизистой оболочки или тканей пищевого канала и/или эзофагита (острое или хроническое воспаление слизистой оболочки пищевода); и/или

- кислой регургитации, отрыжки, ощущения полноты желудка, эпигастральной боли, диспепсии, тошноты, хронического кашля, бронхоспазма, воспаленной глотки, ларингита, ощущения кома в горле или гипофарингеального болюса, пироза, дисфонии и/или воспаления носоглотки, ларингоспазма, хрипения, "кома в горле", дисфонии, дисфагии, чрезмерного першения в горле, боли или жжения в горле, постназального затекания, фарингита и/или других симптомов верхних дыхательных путей.

Характерные симптомы желудочного рефлюкса могут быть разделены на типичные (например, кислая регургитация, изжога), атипичные (например, ощущение полноты желудка, эпигастральная боль, диспепсия, тошнота) и внепищеводные (например, хронический кашель, бронхоспазм, ларингоспазм, хрипение, ощущение кома в горле, дисфония, дисфагия, чрезмерное першение в горле, боль или жжение в горле, воспаленное горло, постназальное затекание, ларингит, фарингит), и/или другие симптомы верхних дыхательных путей. Указанные типичные, атипичные и/или внепищеводные желудочные рефлюксные симптомы можно лечить с использованием смесей или композиций по настоящему изобретению.

Смеси или композиции по изобретению могут использоваться в способе для профилактического или направленного на излечение лечения заболеваний и/или симптомов слизистых оболочек или выстилающих тканей различных анатомических областей, присутствующих в тракте от желудка до полости рта (как определено выше, также включая верхние дыхательные пути) при ведении индивидууму как в качестве монотерапии, так и в качестве адьюванта по меньшей мере другой терапии или композиции, способной лечить указанные нарушения, например, такой как H<sub>2</sub>-антигистамин, прокинетическое средство, антацид, альгинат и/или ингибитор протонной помпы (сокращенно, PPI) для лечения желудочного рефлюкса, где указанный PPI предпочтительно выбран из группы PPI, включающей или альтернативно состоящей из: омепразола, лансопразола, эзомепразола, пантопразола, рабепразола натрий, илапразола и тенатопразола.

В соответствии с одним вариантом осуществления, помимо (a.1) или (a.2) и необязательно (b) и/или (c) и дополнительных ингредиентов, композиция по изобретению может дополнительно содержать ингибитор протонной помпы (PPI), выбранный из вышеупомянутой группы PPI.

Преимущественно, смеси или композиции по изобретению составляют для

перорального введения. Дозированная форма смесей или композиций по изобретению может представлять собой твердую форму, такую как таблетка, жевательная таблетка, таблетка для растворения в полости рта без жевания (или для рассасывания, или тающая во рту, или растворимая в полости рта), капсула, гранулы или порошок (например, гранулы или порошок для растворения в жидкости на водной основе или растворимые в полости рта гранулы или порошок), сухой порошок для пероральной или назальной ингаляции, или полутвердую форму, такую как капсула в мягкой оболочке, или жидкую форму, такую как раствор, суспензия, дисперсия, эмульсия или сироп.

В первом варианте осуществления указанные смеси или композиции по изобретению для перорального введения, содержащие (a.1) или (a.2) и необязательно (b) и/или (c) и/или дополнительные ингредиенты согласно любому описанному аспекту или варианту осуществления, составляют в твердой форме таблеток, такой как таблетка простая, жевательная таблетка или таблетка, растворяющаяся в полости рта, предпочтительно таблетка для разжевывания или растворения в полости рта.

Композиции по изобретению в твердой форме таблеток согласно первому варианту осуществления, предпочтительно таблеток для разжевывания или растворения в полости рта, могут содержать (например, согласно таблице 1 или таблице 2) смесь, содержащую или альтернативно состоящую из:

(a.1) хондроитинсульфата растительного происхождения или его соли, предпочтительно хондроитинсульфата натрия, имеющего среднюю молекулярную массу, составляющую от 1 кДа до 250 кДа, предпочтительно от 1 кДа до  $\leq 50$  кДа (например, от 1 кДа до 20 кДа или от 5 кДа до 15 кДа), или

(a.2) аналога растительного хондроитина, такого как состав, содержащий смесь, содержащую или альтернативно состоящую из экстракта *Ulva Lactuca* и/или *Fucus* (предпочтительно, *Fucus vesiculosus*) и необязательно гиалуроновой кислоты или ее соли (предпочтительно, гиалуроната натрия) и, более того, в дополнение к (a.1) или (a.2)

(b) гиалуроновой кислоты или ее соли, предпочтительно гиалуроната натрия, имеющих среднюю молекулярную массу от 400 кДа до 600 кДа (или от 600 кДа до 800 кДа), и

(c) основного вещества, где указанное основное вещество выбрано из группы, содержащей или альтернативно состоящей из гидроксида алюминия, гидроксида магния, трисалицилата магния и их смеси;

более того, композиция содержит по меньшей мере одну добавку и/или эксципиент, пригодные для получения таблетки или таблетки для разжевывания или таблетки для рассасывания в полости рта.

Композиции по изобретению в твердой форме таблеток, предпочтительно таблеток для разжевывания или для растворения в полости рта, предпочтительно содержат смесь, содержащую или альтернативно состоящую из:

(a.1) хондроитинсульфата растительного происхождения или его соли, предпочтительно хондроитинсульфата натрия, имеющего среднюю молекулярную массу,

составляющую от 1 кДа до  $\leq 50$  кДа (например, от 1 кДа до 20 кДа или от 5 кДа до 15 кДа), или

(а.2) аналога растительного хондроитина, такого как состав, содержащий смесь, содержащую или альтернативно состоящую из экстракта *Ulva Lactuca* и/или *Fucus* (предпочтительно, *Fucus vesiculosus*) и необязательно гиалуроновой кислоты или ее соли (предпочтительно, гиалуроната натрия) и, более того, в дополнение к (а.1) или (а.2)

(b) гиалуроната натрия, имеющего среднюю молекулярную массу от 400 кДа до 600 кДа (или от 600 кДа до 800 кДа), и (с) гидроксида магния;

более того, композиция содержит по меньшей мере одну добавку и/или эксципиент, пригодные для формы таблетки, или таблетки для разжевывания, или таблетки для рассасывания в полости рта.

Композиции по изобретению в твердой форме таблеток, предпочтительно таблетки для разжевывания или для растворения в полости рта, предпочтительно содержат смесь, содержащую или альтернативно состоящую из:

(а.1) хондроитинсульфата растительного происхождения или его соли, предпочтительно хондроитинсульфата натрия, имеющего среднюю молекулярную массу, составляющую от 1 кДа до  $\leq 50$  кДа (например, от 1 кДа до 20 кДа или от 5 кДа до 15 кДа), или

(а.2) аналога растительного хондроитина, такого как состав, содержащий смесь, содержащую или альтернативно состоящую из экстракта *Ulva Lactuca* и/или *Fucus* (предпочтительно, *Fucus vesiculosus*) и необязательно гиалуроновой кислоты или ее соли (предпочтительно, гиалуроната натрия) и, более того, в дополнение к (а.1) или (а.2)

(b) гиалуроната натрия, имеющего среднюю молекулярную массу от 400 кДа до 600 кДа (или от 600 кДа до 800 кДа), и

(с) трисалицилата магния, например, трисалицилата магния в гидратированной форме (например, CAS № 14987-04-3);

более того, композиция содержит по меньшей мере одну добавку и/или эксципиент, пригодные для формы таблетки или таблетки, подлежащей разжевыванию, или таблетки для рассасывания в полости рта.

Предпочтительно, в указанном первом варианте осуществления соотношение масс (по массе) между компонентами смеси по изобретению [НА:основное вещество:CS], например, такое как [НА:Al(OH)<sub>3</sub>:CS] или [НА:трисалицилат Mg:CS] или [НА:Mg(OH)<sub>2</sub>:CS], составляет от 1:10:20 до 1:30:60, предпочтительно от 1:15:30 до 1:25:50, более предпочтительно приблизительно 1:20:40.

Согласно первому варианту осуществления композиции по настоящему изобретению, каждая единица в форме таблетки простой, для разжевывания или для растворения в полости рта содержит гиалуроновую кислоту или ее соль, предпочтительно гиалуронат натрия, в количестве, составляющем от 5 мг до 100 мг, предпочтительно от 5 мг до 50 мг; растительный хондроитинсульфат (а.1) или его аналог (а.2) в количестве, составляющем от 200 мг до 700 мг, предпочтительно от 200 мг до 450 мг; и гидроксид

алюминия в количестве, составляющем от 150 мг до 325 мг, преимущественно от 150 мг до 250 мг. Например, каждая единица композиции по изобретению в форме таблетки простой, для разжевывания или для растворения в полости рта содержит гиалуроновую кислоту или ее соль, предпочтительно гиалуронат натрия, в количестве, составляющем от 5 мг до 25 мг, растительный хондроитинсульфат (а.1) или его аналог (а.2) в количестве, составляющем от 300 мг до 400 мг, и гидроксид алюминия в количестве, составляющем от 150 мг до 200 мг.

Композиции по изобретению в форме таблетки простой, для разжевывания или растворения в полости преимущественно содержат от 0,5% до 1,5% гиалуроновой кислоты (b), от 30% до 40% растительного хондроитинсульфата (а.1) или его аналога (а.2), и от 15% до 20% гидроксида алюминия или трисалицилата магния (с).

Композиции по изобретению согласно указанному первому варианту осуществления (т.е. форма таблетки) могут содержать карбонат щелочноземельного металла, например, такой как карбонат кальция или карбонат магния. Более того, композиции по изобретению согласно указанному первому варианту осуществления могут дополнительно содержать глицирризиновую кислоту или ее соль, например, такую как ее соль с аммонием или калием.

В указанном первом варианте осуществления композиции по изобретению в форме таблетки простой, для разжевывания или для растворения в полости рта указанная по меньшей мере одна добавка и/или эксципиент выбраны из группы, включающей или альтернативно состоящей из: крахмалов, например, целлюлозы и ее производных; смазывающих веществ, например, талька, стеариновой кислоты и стеарата магния; разбавителей, например, талька, порошковой целлюлозы, лактозы, полиэтиленгликоля, крахмалов (например, кукурузный или пшеничный крахмал), маннита; разрыхлителей, например, микрокристаллической целлюлозы или кросповидона; связующих веществ, например, метилцеллюлозы, натрий карбоксиметилцеллюлозы; подсластителей или усилителей вкуса, например, натуральных или синтетических масел.

Таблетки простые, для разжевывания или для растворения в полости рта могут дополнительно содержать ингредиенты для контролируемого высвобождения, например, такие как глицерилбегенат (например, продукты, выпускаемые в продажу под названиями Compritol® 888 АТО и Compritol® Е АТО), стеароилмакроглицериды (например, продукт, выпускаемый в продажу под названием Gelucire®), или глицерилпальмитостеарат (например, продукт, выпускаемый в продажу под названием Precirol® АТО 5).

Подсластители, содержащиеся в таблетках для разжевывания или для растворения в полости рта согласно первому варианту осуществления могут представлять собой натуральные сахара, необязательно восстановленные, например, такие как сахароза, декстроза, ксилит, маннит или сорбит, или синтетический продукт, такой как сахарин натрия или аспартам.

Синтетические подсластители могут присутствовать в процентах по массе, составляющих от 0,1% до 5%, в то время как натуральный сахар, необязательно

восстановленный, может присутствовать в процентах по массе, составляющих от 10% до 20%, предпочтительно от 15% до 20%, где указанные проценты приведены относительно общей массы композиции по изобретению.

Усилители вкуса, как правило, на подложке из твердого матрикса, могут присутствовать в процентах по массе, составляющих от 0,5% до 1,5% относительно общей массы композиции по изобретению.

Согласно одному аспекту указанного первого варианта осуществления жевательные таблетки разрушаются в полости рта при жевании и диспергируются в слюне для проглатывания. Альтернативно, согласно следующему аспекту указанного первого варианта осуществления жевательные таблетки имеют консистенцию резины.

Преимущество составления смеси или композиции по изобретению в форме таблетки для растворения в полости рта без жевания ее (твердая монолитная таблетка) и без проглатывания ее целиком или фрагментами является следствием того факта, что слюна начинает растворять растительный хондроитинсульфат (a.1) или указанный его аналог (a.2) и необязательно гиалуроновую кислоту (b) путем обволакивания части ее в слюной и, таким образом, формирования гелеобразного вещества, содержащего активные ингредиенты композиции по изобретению, обладающие вязкостью и адгезивными свойствами. После проглатывания указанное гелеобразное вещество (или вязкий гель) способно постепенно, единообразно и непрерывно покрывать полость рта, гортань и глотку, и пищевод до тех пор, пока она постепенно не достигнет желудка. Покрытие слизистых оболочек указанным гелеобразным веществом обеспечивает защиту слизистых оболочек, имеет эффект заживления слизистых оболочек и имеет буферный эффект в отношении кислотности на слизистых оболочках.

Более того, при растворении композиции в твердой форме запускается выработка дополнительной слюны вследствие стимуляции слюнных желез.

По этой причине предпочтительно, чтобы композиция по изобретению в форме таблетки для растворения в полости рта не проглатывалась как есть, не дробилась на меньшие фрагменты, и не проглатывалась мелкими фрагментами. Например, предпочтительно, чтобы указанная таблетка для растворения в полости рта оставалась в полости рта так, чтобы она растворялась медленно на протяжении периода времени, составляющего от 1 минуты до 60 минут, предпочтительно от 3 минут до 40 минут, более предпочтительно, от 5 минут до 20 минут.

Во втором варианте осуществления указанные композиции по изобретению для перорального введения, содержащие (a.1) или (a.2) и необязательно (b) и/или (c) и/или дополнительные ингредиенты согласно любому описанному аспекту или варианту осуществления, составляют в жидкой форме на водной или водно-спиртовой основе, предпочтительно, в форме сиропа.

Композиции по изобретению в жидкой форме на водной или водно-спиртовой основе могут содержать (например, согласно таблице 3) смесь, содержащую или альтернативно состоящую из:

(a.1) растительного хондроитинсульфата или его соли, предпочтительно хондроитинсульфата натрия, имеющего среднюю молекулярную массу, составляющую от 1 кДа до 250 кДа, предпочтительно от 1 кДа до  $\leq 50$  кДа (например, от 1 кДа до 20 кДа или от 5 кДа до 15 кДа), или

(a.2) аналога растительного хондроитинсульфата, такого как состав, содержащий смесь, содержащую или альтернативно состоящую из экстракта *Ulva Lactuca* и/или *Fucus* (предпочтительно, *Fucus vesiculosus*) и необязательно гиалуроновой кислоты или ее соли (предпочтительно, гиалуроната натрия) и, более того, в дополнение к (a.1) или (a.2)

(b) гиалуроновой кислоты или ее соли, предпочтительно гиалуроната натрия, имеющих среднюю молекулярную массу от 400 кДа до 600 кДа (или от 600 кДа до 800 кДа), и необязательно

(c) основного вещества, например, гидроксида натрия;

более того, композиция содержит по меньшей мере одну добавку и/или эксципиент, пригодные для жидкой формы на водной или водно-спиртовой основе, предпочтительно, для формы сиропа.

Предпочтительно, в указанном втором варианте осуществления жидкости на водной или водно-спиртовой основе соотношение масс (по массе) между компонентами смеси или композиции по изобретению, между гиалуроновой кислотой (b) и растительным хондроитинсульфатом (a.1) или его аналогом (a.2) (или их солями), сокращенно [НА:CS], составляет от 1:3 до 1:20, предпочтительно от 1:5 до 1:15, более предпочтительно приблизительно 1:10. Если указанная композиция содержит основное вещество (c), например гидроксид натрия, соотношение масс [основное вещество:НА:CS], например, такое как [NaOH:НА:CS], составляет от 0,01:1:3 до 0,5:1:20, предпочтительно от 0,05:1:5 до 0,5:1:15, более предпочтительно приблизительно 0,1:1:10.

Композиции по изобретению в жидкой форме на водной или водно-спиртовой основе могут содержать (например, согласно таблице 3) смесь, содержащую или альтернативно состоящую из:

(a.1) растительного хондроитинсульфата или его соли, предпочтительно хондроитинсульфата натрия, имеющего среднюю молекулярную массу, составляющую от 1 кДа до 250 кДа, предпочтительно от 1 кДа до  $\leq 50$  кДа (например, от 1 кДа до 20 кДа или от 5 кДа до 15 кДа), или

(a.2) аналога растительного хондроитинсульфата, такого как состав, содержащий смесь, содержащую или альтернативно состоящую из экстракта *Ulva Lactuca* и/или *Fucus* (предпочтительно, *Fucus vesiculosus*) и необязательно гиалуроновой кислоты или ее соли (предпочтительно, гиалуронат натрия) и, более того, в дополнение к (a.1) или (a.2)

(b) гиалуроновой кислоты или ее соли, предпочтительно гиалуроната натрия, имеющего среднюю молекулярную массу от 400 кДа до 600 кДа (или от 600 кДа до 800 кДа), и необязательно

(c) основного вещества, например, гидроксида натрия;

более того, композиция содержит

(d) мед, и

(e) гель Aloe Vera,

и по меньшей мере одну добавку и/или эксципиент, пригодные для жидкой формы на водной или водно-спиртовой основе, предпочтительно формы сиропа.

В первом аспекте указанного второго варианта осуществления композиция представляет собой водный жидкий раствор.

Во втором аспекте указанного второго варианта осуществления композиция представляет собой водно-спиртовой жидкий раствор. Преимущественно, указанная водно-спиртовая жидкая композиция содержит по меньшей мере один спирт в процентах по объему, составляющих от 0,01% до 3%, предпочтительно составляющих от 0,05% до 2,5%, более предпочтительно от 0,1% до 1,0%, где указанные проценты приведены относительно общего объема композиции.

Преимущественно, указанный по меньшей мере один спирт представляет собой этиловый спирт или любой другой спирт, подходящий для получения водно-спиртового раствора, который может быть введен человеку или животному и также совместим с компонентами (a)-(e), присутствующими в композиции.

Например, композиция по настоящему изобретению в форме сиропа может иметь удельную массу приблизительно 1,2-1,3 кг/дм<sup>3</sup> при 20°C и вязкость приблизительно 200-205 мПа·с при 20°C.

В контексте настоящего изобретения, выражение "мед" используется для указания на природный сладкий продукт, производимый пчелами (например, *Apis mellifera*), начиная с нектара одного или нескольких сортов растений любого типа или с секретов живых частей растений или веществ, секретлируемых сосущими насекомыми, находящимися на живых частях растений, которые пчелы собирают, преобразуют, объединяют с их собственными определенными веществами, накапливают, дегидратируют, хранят и позволяют созревать в медовых сотах в соответствии с определением Итальянского законодательного декрета № 179, датированного 21 мая 2004 года, касающимся предписания 2001/110/ЕС в отношении продуцирования и продажи меда. Указанный мед может быть получен с использованием стандартных процессов и оборудования, известных специалисту в данной области (например, включающих экстракцию, экстракцию меда, декантацию, фильтрацию, направленную кристаллизацию и сходные действия). В контексте настоящего изобретения выражение "мед" также включает продукты, которые могут быть получены из натурального меда, включая продукты для промышленного применения, например, посредством процессов рафинирования или термической обработки, таких как пастеризация.

Согласно одному аспекту указанного второго варианта осуществления выражение "мед" используют, как описано выше, при условии, что указанный мед не является медом с непероксидной антибактериальной активностью, и/или при условии, что указанный мед представляет собой нефильтрованный клеверный мед и обработанный при температуре от 100°F (38°C) до 140°F (60°C).

В качестве неограничивающего примера, мед, который может использоваться в композиции по настоящему изобретению, может иметь рН от 3,5 до 4,5, уменьшение массы при сушке 18% (по массе относительно общей массы меда) и содержание восстанавливающего сахара в расчете на массу сухого вещества 70% (по массе в расчете на общую массу меда).

В контексте настоящего изобретения выражение "гель Aloe Vera" используется для указания на клейкий гель, получаемый из паренхимной ткани листьев (L) Aloe Vera Burm. f. или Aloe barbadensis (Mill). В монографии о геле Aloe Vera в "WHO monographs on selected medicinal plants" (Vol. 1 World Health Organization, Geneva, 1999 pages 43-49) описано, что его основными компонентами, помимо воды, являются полисахариды (пектины, эмицеллюлозы, глюкоманнаны, ацеманнаны и производные маннозы), и что было показано, что введение геля Aloe Vera не проявляет никакого существенного терапевтического эффекта. Более того, в контексте настоящего изобретения, выражение "гель Aloe Vera" не следует путать с общим выражением "Aloe Vera", ввиду того, что гель Aloe Vera является определенной частью, получаемой из растения Aloe Vera, такой как клейкий гель, получаемый из паренхимной ткани листьев (L) Aloe Vera Burm. f. или Aloe barbadensis Miller. Гель Aloe Vera имеет отличающийся состав и свойства от сока Aloe Vera, ввиду того, что сок получают из того же растения, но другими способами, такими как разрезание и сушка.

В качестве неограничивающего примера, гель Aloe Vera, используемый в рамках настоящего изобретения, может иметь рН от 3 до 6 (например, 3,5, 4, 4,5, 5 или 5,5), предпочтительно от 3,7 до 4,2, и он может иметь содержание алоина менее 1 м.д. Гель Aloe Vera по настоящему изобретению получают с использованием стандартных способов получения. Пример способа получения является следующим: гель алоэ получают с использованием следующих стадий: отбор листьев взрослых растений алоэ; удаление наружной части, где сконцентрированы шипы и связанные с ними железы, секретирующие антрахиноны (эти вещества, в частности, известны их слабительным действием); отжимание пульпы алоэ, из которой получают гель, до волокнистых остатков; стабилизация геля специальными добавками для защиты активных ингредиентов от химического окисления; очистка геля; упаковывание в воздухонепроницаемые темные или светонепроницаемые контейнеры, поскольку гель алоэ легко деградирует под действием кислорода и прямого света; хранение в холодном месте (4-20°C), поскольку гель алоэ значительно ухудшается под действием высоких температур. Альтернативно гель Aloe Vera можно получать, начиная с внутренней части листьев Aloe Vera, лиофилизированных с использованием способов и оборудования, известных специалисту в данной области.

Согласно одному аспекту указанного второго варианта осуществления жидкая композиция по настоящему изобретению (например, сироп на водной или водно-спиртовой основе) может содержать:

- указанный (а.1) низкомолекулярный растительный хондроитинсульфат (CS) или



его соль (например, Na-CS) или указанный (а.2) аналог растительного хондроитинсульфата (т.е. смесь, содержащую экстракт *Ulva Lactuca* и/или *Fucus* и необязательно НА или Na-НА), где указанный (а.1) или указанный (а.2) находятся в процентных количествах, составляющих от приблизительно 0,1% до приблизительно 10%, предпочтительно составляющих от приблизительно 1% до приблизительно 4%;

- (b) гиалуроновую кислоту (НА) или ее соль, предпочтительно Na-НА, в процентных количествах, составляющих от приблизительно 0,01% до приблизительно 5%, предпочтительно составляющих от приблизительно 0,1% до приблизительно 0,5%;

- (d) мед в процентных количествах, составляющих от 5% до 50%, предпочтительно составляющих от приблизительно 10% до приблизительно 40%; и

- (e) гель *Aloe vera* в процентных количествах, составляющих от приблизительно 0,01% до приблизительно 5%, предпочтительно составляющих от приблизительно 0,1% до приблизительно 0,5%;

где указанные проценты представляют собой проценты по массе относительно общей массы композиции.

Согласно предпочтительному аспекту указанного второго варианта осуществления жидкая композиция по настоящему изобретению (например, сироп на водной или водно-спиртовой основе) может содержать:

- указанный (а.1) низкомолекулярный растительный хондроитинсульфат (CS) или его соль (например, Na-CS) или указанный (а.2) аналог растительного хондроитинсульфата (т.е. смесь, содержащую экстракт *Ulva Lactuca* и/или *Fucus* и необязательно НА или Na-НА), в количестве, составляющем от 1 г до 5 г, предпочтительно составляющем от 2 г до 3 г;

- (b) гиалуроновую кислоту (НА) или ее соль, предпочтительно натриевую соль НА (Na-НА), в количестве, составляющем от 100 мг до 500 мг, предпочтительно составляющем от 100 мг до 300 мг;

- (d) мед в количестве, составляющем от 10 г до 50 г, предпочтительно составляющем от 20 г до 30 г; и

- (e) гель *Aloe Vera* в количестве, составляющем от 100 мг до 500 мг, предпочтительно составляющем от 150 мг до 300 мг.

В одном примере указанного второго варианта осуществления жидкая композиция по настоящему изобретению (например, сироп на водной или водно-спиртовой основе) содержит, на 100 мл композиции:

- указанный (а.1) низкомолекулярный растительный хондроитинсульфат (CS) или его соль (например, Na-CS) или указанный (а.2) аналог растительного хондроитинсульфата (т.е. смесь, содержащая экстракт *Ulva Lactuca* и/или *Fucus* и необязательно НА или Na-НА): приблизительно 2,5 г;

-(b) гиалуроновую кислоту или ее соль (например, Na-НА): приблизительно 0,2 г;

-(d) мед: приблизительно 25 г;

-(e) лиофилизированный гель *Aloe Vera*: приблизительно 0,25 г; и

- добавки и/или эксципиенты (и необязательно гидроксид натрия или аналог).

Примерами указанных добавок и/или эксципиентов, потенциально присутствующих в композициях согласно указанному второму варианту осуществления в жидкой форме являются вспомогательные вещества, приемлемые для фармацевтического или пищевого применения, известные специалисту в данной области и пригодные для получения жидких форм для перорального введения, например, такие как разбавители, растворители (включая воду, глицерин, этиловый спирт), солюбилизаторы, загустители, подсластители, усилители вкуса, красители, смазывающие вещества, поверхностно-активные вещества, противомикробные средства, антиоксиданты, консерванты, рН-стабилизирующие буферы и их смеси. Неограничивающими примерами указанных добавок и/или эксципиентов являются мальтодекстрины, фосфатные буферы, основные вещества, такие как гидроксид натрия, ксантановая смола, гуаровая камедь, фруктоза, натуральные или искусственные вкусовые добавки.

Композиции в жидкой форме по настоящему изобретению (например, сироп на водной или водно-спиртовой основе) позволяют лучший контакт индивидуальных компонентов/веществ со стенкой полости рта, глотки, гортани и пищевода, способствуя их защите, смазыванию и восстановлению соответствующих слизистых оболочек и/или тканей:

- хондроитинсульфат, путем налипания на слизистую оболочку рта, глотки и гортани и/или желудка и пищевода, защищает ее, эффективно изолируя ее от желудочных соков или от их паров, или от других воспалительных или повреждающих агентов;

- гиалуроновая кислота, в комбинации с адгезивными свойствами хондроитинсульфата, защищает поврежденную ткань желудка и способствует ее восстановлению;

- мед проявляет смягчающее, увлажняющее и защитное действие благодаря образованию пленки, которая покрывает слизистую оболочку пищевода и/или рта, глотки и гортани, выступая в качестве барьера, защищающего раздраженную слизистую оболочку и увлажняя ее, таким образом, облегчая ощущения боли;

- гель Aloe Vera имеет освежающее, смягчающее и защитное действие на слизистую оболочку пищевода и/или рта, глотки и гортани, демонстрируя барьерный эффект благодаря мукополисахаридам, содержащимся в нем, которые образуют своего рода пленку на слизистых оболочках.

Смеси и композиции по изобретению, согласно любому из описанных аспектов или вариантов осуществления (например, в твердой форме таблеток, ингаляционного порошка или жидкости), имеют следующие свойства:

- смачивающее средство, увлажняющее средство, смазывающее вещество, загуститель, пленкообразующее вещество, защитное средство с барьерным эффектом вследствие образования вязкого слоя, который покрывает слизистую оболочку пищевода и/или рта, глотки и гортани (и верхних дыхательных путей) путем обволакивания указанных слизистых оболочек ("обволакивающее" действие) и, тем самым, проявления

барьерного действия, полезного для предотвращения контакта слизистых оболочек с внешними агентами и для способствования облегчению их раздражающих условий и, таким образом, для способствования их надлежащей трофике и корректным функциям. Посредством этих эффектов вышеупомянутое изобретение способно демонстрировать трофическое, противовоспалительное, антальгическое (болеутоляющее), заживляющее (рубцевание), восстанавливающее, реэпитализирующее (способствует регенерации ткани);

- смягчающее и успокаивающее средство, предпочтительно на эпителии и на слизистой оболочке рта, глотки и гортани (и верхних дыхательных путей) и слизистой оболочке пищевода, полезное для облегчения наиболее распространенных симптомов GERD и/или ларингофарингеального рефлюкса и смягчения кашля и других сходных симптомов. Посредством этих эффектов вышеупомянутое изобретение способно проявлять освежающее, успокаивающее, смягчающее, седативное действие при кашле;

- защита поврежденного желудочно-пищеводного тракта и/или рта, глотки и гортани (и верхних дыхательных путей) и способствование регенерации поврежденных слизистых оболочек или ткани языка, пригодные для предупреждения повреждения, индуцируемого раздражающим действием вследствие контакта с кислыми веществами при желудочно-пищеводной регургитации. Благодаря этим эффектам вышеупомянутое изобретение способно проявлять гастропротективное действие.

Для ясности и для достижения задачи настоящего изобретения активные компоненты смеси или композиции по настоящему изобретению (такие как (a.1) или (a.1), (b), (c), (d) и/или (e)) также можно вводить по отдельности или группами (предпочтительно, в ходе временного интервала от 30 минут до 2-3 часов) и в любом порядке.

В контексте настоящего изобретения выражение "индивидуум/ы" используется для указания на млекопитающих (животных и людей), предпочтительно людей, таких как мужчины, женщины, пожилые индивидуумы, индивидуумы, вовлеченные в спортивную активность на любительском, соревновательном или профессиональном уровне и/или дети.

Выражение "терапевтически эффективное количество" используют для указания на количество смеси, или соединения, или состава, которое индуцирует биологический или медицинский ответ в ткани, системе или у индивидуума, который является желаемым и определен специалистом в данной области.

Если нет иных указаний, выражение: смесь или композиция содержит компонент в количестве "находящемся в диапазоне от x до y" используют для указания на то, что указанный компонент может присутствовать в композиции во всех количествах, присутствующих в указанных диапазоне, даже если они не указаны, включая крайние числа диапазона.

## ПРИМЕРЫ

1. Примеры композиций по изобретению в твердой форме таблеток (простых), или таблеток для разжевывания, или таблеток для растворения в полости рта (тающие во рту

таблетки), согласно таблице 1 и таблице 2 приведены ниже.

Качественно-количественная композиция				
Ингредиенты	мг/таблетка С1	мг/таблетка С2	мг/таблетка С3	мг/таблетка С4
Растительный хондроитинсульфат натрия (а.1) или его аналог (а.2)	400	400	400	400
Гиалуронат натрия (b)	10	10	15	15
Основное вещество (с)	Al(OH) <sub>3</sub> 200	Mg- трисалицилат 200	Mg(OH) <sub>2</sub> 200	--
Карбонат кальция	100	100	100	100
Вкусовая добавка со вкусом лакрицы	70	70	70	70
Глицерилдибегенат (E471)	20	20	20	20
Диоксид кремния	15	15	15	15
Сахароза	255	255	255	455
Глицирризинат аммония	10	10	10	10
Общая масса	1100 мг			

Таблица 1

Качественно-количественная композиция			
Ингредиенты	мг/таблетка С5	мг/таблетка С6	мг/таблетка С7
Растительный хондроитинсульфат натрия (а.1) или его аналог (а.2)	400	500	600
Гиалуронат натрия (b)	10	15	10
Основное вещество (с)	Al(OH) <sub>3</sub> 200	Al(OH) <sub>3</sub> 150	Al(OH) <sub>3</sub> 250
Карбонат кальция	100	300	200
Глицерилдибегенат (E471)	15	15	15

Диоксид кремния	10	15	15
Сахароза	360	450	450
Глицирризинат аммония	5	5	5

Таблица 2

2. Примеры композиций по изобретению в жидкой форме сиропа (примеры А, В и С) приведены ниже.

**ПРИМЕР А**

Получали композицию (С) согласно изобретению в форме сиропа (общий объем 100 мл), содержащего следующие ингредиенты:

- Растительный хондроитинсульфат натрия (а.1) или его аналог (а.2): 2,8 г
- Гиалуронат натрия (b): 0,23 г
- Мед (d): 25 г
- Лиофилизированный гель Aloe Vera (e): 0,25 г
- Фруктоза: 23,8 г
- Гидроксипропилметилцеллюлоза: 3 г
- Бензоаты (консерванты): 0,15 г
- Вкусовые добавки: 0,3 г
- Загуститель: 0,1 г
- Вода: достаточное количество до 100 мл

**ПРИМЕР В**

Получали композицию (С) согласно изобретению в форме сиропа (общая масса 100 г), содержащую следующие ингредиенты:

- Растительный хондроитинсульфат натрия (а.1) или его аналог (а.2): 2,3 г
- Гиалуронат натрия (b): 0,24 г
- Гидроксид натрия (с): 0,15 г
- Мед (d): 21 г
- Лиофилизированный гель Aloe Vera (e): 0,21 г
- Фруктоза: 6,2 г
- Калий/дикалий-фосфатный буфер: 2,1 г
- Бензоаты (консерванты): 0,15 г
- Ксантановая смола: 0,25 г
- Вкусовые добавки: 0,3 г
- Мальтодекстрины: 11,6 г
- Загуститель (гуаровая мука): 0,2 г
- Вода: 55 г
- Другие эксципиенты: достаточное количество до 100 г

**ПРИМЕР С**

В таблице 3 описан пример композиции согласно изобретению в форме сиропа, имеющего значение рН, составляющее от 6,5 до 7,5, и величину плотности,

составляющую от 1,19 до 1,21 г/мл (измеренную при 25°C с использованием пикнометра в контейнере для сбора).

ИНГРЕДИЕНТЫ	%	Количество на дозу
Очищенная вода	55,307	6636,855 мг
Мед	21,090	2530,800 мг
Мальтодекстрин	11,577	1389,240 мг
Фруктоза	6,221	746,520 мг
Растительный хондроитинсульфат натрия (а.1) или его аналог (а.2)	2,315	277,778 мг
Гидрофосфат калия	1,400	168,000 мг
Фосфат калия	0,700	84,000 мг
Ксантановая смола	0,250	30,000 мг
Гиалуронат натрия	0,231	27,778 мг
Лиофилизированный гель aloe vera (Aloe barbadensis miller)	0,208	25,000 мг
Вкусовая добавка <i>крем-карамель</i>	0,200	24,000 мг
Мука из гуаровых семян (Cyamopsis tetragonoloba L. Taub.)	0,200	24,000 мг
Гидроксид натрия	0,150	18,030 мг
Натрий метилпарабен	0,120	14,400 мг
Пропил 4-гидроксibenзоат, соль натрия	0,030	3,600 мг
Итого	100,0000%	12000,0000 мг

Таблица 3

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

#### СПОСОБНОСТЬ К "ОБРАЗОВАНИЮ ПЛЕНКИ" НА 3D-РЕКОНСТРУИРОВАННОМ ЭПИТЕЛИИ ПИЩЕВОДА

##### 1. СУЩНОСТЬ

Настоящее испытание проводили для оценки способности к "образованию пленки" в кислой среде (рН 3,3) на 3D-реконструированном эпителии пищевода человека (НО2Е/5/5), несколькими ингредиентами, отдельно и в комбинации, и коммерческими продуктами.

Логика протокола "образования пленки" была основана на количественном подходе, опубликованном Casiraghi et al. ((2017) "In vitro method to evaluate the barrier properties of medical devices for cutaneous use." Toxicol Pharmacol. 90:42-50.), в котором используется кинетика проникновения кофеина в качестве детектора проницаемости барьера.

в этом испытании дозировку кофеина связывали, в конце испытания, со следующими показателями:

- модификация проницаемости тканей путем проведения теста с люцифером желтым;
- измерение рН на поверхности эпителия.

Растворы протестированных композиций наносили местным путем на поверхность эпителия на 15 минут (реалистичное время контакта со слизистой оболочкой *in vivo*) при комнатной температуре. Мониторинг способности продуктов препятствовать проникновению кофеина проводили через 15 минут, 1 час и 2 часа.

Способность к "образованию пленки" количественно определяли в качестве процента снижения прохождения кофеина по сравнению с отрицательным контролем (солевой раствор).

## 2. МАТЕРИАЛ

2.1. Использовали реконструированный эпителий пищевода человека (HO2E/S/5) размером 0,5 см<sup>2</sup>.

2.2. Тестировали следующие ингредиенты и продукты:

- отрицательный контроль: солевой раствор
- положительный контроль: белый вазелин
- Состав I (сокращенно, С-I)
- Состав II (сокращенно, С-II)
- Состав III (сокращенно, С-III)
- Гиалуронат натрия (сокращенно, SH)
- Гидроксид алюминия (сокращенно, AH)
- Трисалицилат магния (сокращенно, MT)
- Животный хондроитинсульфат (сокращенно, животный CS)
- Растительный хондроитинсульфат I (сокращенно, растительный CS I)
- Растительный хондроитинсульфат II (сокращенно, растительный CS II)

Композиция протестированных продуктов:

- Состав I (С-I), на 1100 мг она содержит: хондроитинсульфат натрия курицы 400 мг, гиалуронат натрия 10 мг, Al(OH)<sub>3</sub> 200 мг, карбонат кальция 100 мг, добавки и/или эксципиенты в достаточном количестве,

- Состав II (С-II), на 1100 мг содержит: хондроитинсульфат натрия курицы 400 мг, гиалуронат натрия 10 мг, трисалицилат Mg 200 мг, карбонат кальция 100 мг, добавки и/или эксципиенты в достаточном количестве,

- Состав III (С-III), на 1200 мг содержит: хондроитинсульфат натрия курицы 278 мг, гиалуронат натрия 28 мг, NaOH 18 мг, мед 2531 мг, гель Aloe Vera 25 мг, добавки и/или эксципиенты в достаточном количестве,

- Растительный CS I: растительный хондроитинсульфат натрия, имеющий среднюю молекулярную массу приблизительно 9 кДа, полученный из растительного источника.

- Растительный CS II: экстракт *Ulva Lactuca* и *Fucus Vesiculosus*, гиалуронат натрия

и пшеничный мальтодекстрин.

### 3. Схема эксперимента

На каждую эпителиальную ткань, предварительно смоченную 15 мкл солевого раствора, наносили 30 мкл тестируемых растворов и отрицательного контроля (солевой раствор) напрямую и равномерно на 15 минут при комнатной температуре. На эпителиальные ткани наносили 50 мкл белого вазелина без смачивания солевым раствором на 15 минут при комнатной температуре. Протокол выполняли на тканях в трех экземплярах.

После инкубации в течение 15 минут без стадии промывания на обработанный эпителий наносили 100 мкл 0,5% кислого раствора кофеина (1 мг кофеина/см<sup>2</sup>; pH 3,3) в би-дистиллированной воде всего на период 2 часа при комнатной температуре.

Для количественного определения проницаемости для кофеина, рецепторную жидкость (1 мл солевого раствора) из базолатерального компартмента собирали через 15 минут, через 1 час и через 2 часа (окончание воздействия) и анализировали содержание кофеина с использованием способа СВЭЖХ-УФ.

После обработки раствором кофеина в течение 2 часов проводили измерение pH на апикальной поверхности с использованием лакмусовой бумаги. Затем эпителиальную поверхность промывали солевым раствором для удаления избытка исследуемого тестируемого вещества и раствора кофеина, и оценивали проницаемость барьера с использованием параклеточного прохождения люцифера желтого.

Чтобы иметь сходное относительное соотношение между ингредиентами, присутствующими в готовых продуктах, следующие количества взвешивали и растворяли в 3 мл солевого раствора:

ТЕСТ	SH	АН	MT	Животный CS	Растительный CS I	Растительный CS II	Конечны й объем
P1	1100 мг соединения I						3 мл
P2	10 мг	200 мг	-	400 мг	-	-	3 мл
P3	10 мг	200 мг	-	-	400 мг	-	3 мл
P4	10 мг	200 мг	-	-	-	400 мг	3 мл
P5	1100 мг соединения II.						3 мл
P6	10 мг	-	200 мг	-	440 мг	-	3 мл
P7	10 мг	-	200 мг	-	-	440 мг	3 мл



P8	10 мг	-	-	440 мг	-	-	3 мл
P9	10 мг	-	-	-	440 мг	-	3 мл
P10	10 мг	-	-	-	-	440 мг	3 мл
P11	Соединение III.						-
P12	6,94 5 мг	-	-	-	69,45 мг	-	3 мл
P13	6,94 5 мг	-	-	-	-	69,45 мг	3 мл

Таблица А

Более того, ингредиенты: животный CS, растительный CS I и растительный CS II тестировали отдельно для их сравнения:

ТЕСТ	ИНГРЕДИЕНТЫ	КОНЕЧНЫЙ ОБЪЕМ
P14	440 мг животного CS	3 мл
P15	440 мг растительного CS I	3 мл
P16	440 мг растительного CS II	3 мл

Таблица В

#### 4. СПОСОБЫ

##### 4.1 ТЕСТ ПРОНИЦАЕМОСТИ ДЛЯ КОФЕИНА

Для исследований впитывания через кожу руководство OECD 428 рекомендует использовать кофеин ( $MM=194,2 \log P \text{ o/w } -0,08$ ) в качестве липофильного эталонного соединения. Эта молекула используется в различных испытаниях для оценки проницаемости и, таким образом, применима в разных моделях эпидермиса, восстановленного *in vitro* для испытания подкожного всасывания. Что касается способности преодолевать эпителиальный барьер даже в отсутствие повреждения, кофеин использовали в качестве детектора для оценки склонности продукта к образованию защитной пленки; затем уменьшение прохождения кофеина через биологическую модель использовали в качестве показателя свойства образования пленки.

##### Методика

После обработки в течение 15 минут тестируемым образцом, 100 мкл 0,5% раствора кофеина при рН 3,3 наносили на апикальный компартмент (донорный) для воздействия в течение 2 часов.

Через 15 минут, 1 час и 2 часа проводили взятие образца (1 мл) из рецепторной жидкости и хранили при 2-8°C для анализа СВЭЖХ.

##### Получение и анализ данных

Концентрацию кофеина в 0,5% эталонном растворе и собранных биологических образцах количественно определяли с использованием способа СВЭЖХ в сторонней аналитической лаборатории (LabAnalysis Srl). Результаты выражали в мкг и % распределении кофеина относительно нанесенной дозы, а также относительно отрицательного контроля.

#### 4.2 АНАЛИЗ С ЛЮЦИФЕРОМ ЖЕЛТЫМ

Люцифер желтый (сокращенно, LY) представляет собой флуоресцентный краситель, не проникающий через клеточную мембрану, и его используют в качестве средства для исследования параклеточной проницаемости в тканях. В случаях, когда клеточные контакты непрерывны, проникновение люцифера желтого является очень низким; однако если контакты между клетками повреждены, диффузия люцифера желтого возрастает. В этом случае, краситель использовали для подтверждения целостности клеточных контактов в тканях в присутствии тестируемого продукта.

##### Методика

После обработки тестируемый продукт извлекали и 0,5 мл люцифера желтого (500 мкМ в солевом растворе) наносили на апикальный компартмент (на вставке) ткани. Солевой раствор (1 мл) добавляли в базолатеральный компартмент и LY позволяли инкубироваться в течение 1 часа при 37°C. Диффузию LY оценивали посредством количественного определения изменений уровней флуоресценции между апикальным и базолатеральным компартментом ткани.

##### Получение данных

Определение флуоресценции проводили на спектрофотометре (TECAN INFINITE M200) с длиной волны возбуждения 428 нм и длиной волны испускания 535 нм.

Для каждой ткани проводили измерение флуоресценции (RFU) на базолатеральном уровне и вычисляли поток LY на основе следующей формулы:

$$\% \text{ поток LY} = (\text{RFU BL} / \text{RFU AP } t=0) \times 100$$

(BL= базолатеральный; AP t=0=апикальный; среднее значение RFU LY 500 мкМ).

## 5. РЕЗУЛЬТАТЫ

### 5.1 ТЕСТ ПРОНИЦАЕМОСТИ ДЛЯ КОФЕИНА

В таблице С (столбцы 2-4) результаты выражены в качестве процента снижения прохождения кофеина (т.е. эффективности образования пленки), принимая за 100% дозу, количественно определенную для отрицательного контроля (53,5 мкг, 115,6 мкг и 114,2 мкг после 15 минут, 1 часа и 2 часов, соответственно): считалось, что отрицательные контроли имеют эффективность образования пленки 0%.

В общем, комбинации, содержащие хондроитинсульфат растительного происхождения согласно изобретению, продемонстрировали эффективность образования пленки.

### 5.2. АНАЛИЗ ПАРАКЛЕТОЧНОЙ ПРОНИЦАЕМОСТИ С ЛЮЦИФЕРОМ ЖЕЛТЫМ

Параклеточный поток красителя люцифера желтого (LY) оценивали в конце

времени воздействия (15 минут+2 часов), и показатели флуоресценции представлены на фиг.1 и в таблице С (столбец 5). В случае отрицательного контроля проницаемость для люцифера желтого составила 13,4%.

Проницаемость для люцифера желтого, зарегистрированная после обработки в течение 15 минут+2 часа всеми исследуемыми соединениями, отдельно или в комбинации, не была изменена относительно отрицательного и положительного контролей.

По техническим причинам серия белого вазелина (пленкообразующий или положительный контроль) не имела ожидаемых результатов и не могла считаться надежным эталоном: не наблюдали значимого снижения прохождения кофеина и % поток ЛУ значительно возрастал.

Эпителиальная проницаемость, измеренная посредством анализа с люцифером желтым, продемонстрировала, что при воздействии всех протестированных соединений не происходило изменений относительно не подвергнутого воздействию отрицательного контроля (обработанного кислым кофеином, рН 3,3), подтверждая сохранение целостности барьера в ходе экспериментального периода.

### 5.3. ИЗМЕРЕНИЕ рН

Через 2 часа после нанесения кофеина и после сбора рецепторной жидкости определяли рН в апикальном компартменте (с использованием лакмусовой бумаги, имеющей точный диапазон 2,9-6,5). Результаты представлены в таблице С (колонка 6).

Большинство протестированных соединений продемонстрировали буферные свойства относительно отрицательного контроля (рН 6,5), в частности, смеси или композиции согласно изобретению Р3, Р4, Р6 и Р7.

ОБРАЗОВАНИЕ ПЛЕНКИ	Эффективность образования пленки % снижение прохождения кофеина по сравнению с отрицательным контролем			Целостность барьера: Окончание испытания	Измерение в конце испытания
	15 минут	1 час	2 часа	% люцифера желтого	рН
NC	0,1±0,93	0,0±1,71	0,0 ± 1,76	13,4	6,5 ± 0,0
ВАЗЕЛИН	35,4±3,40 (**)	39,7±1,63(**)	18,5 ± 2,23(**)	39,6	6,5 ± 0,0
P1	67,8±5,56 (**)	46,1±2,18(**)	31,4 ± 1,30(**)	13,2	8 ± 0,0
P2	60,7±1,90 (**)	37,2±1,76(**)	24,8 ± 4,26(**)	13,0	7 ± 0,0
P3	53,2±2,25 (**)	35,8±0,99(**)	20,4 ± 2,24(**)	12,1	7 ± 0,0

P4	70,8±2,85 (**)	38,5±1,23 (**)	17,1 ± 3,46(**)	12,0	7 ± 0,0
P5	91,7±3,51 (**)	64,9±3,69 (**)	40,0 ± 3,02(**)	14,2	8 ± 0,0
P6	82,7±5,24 (**)	52,7±2,64 (**)	25,2 ± 1,62(**)	13,0	8 ± 0,0
P7	84,3±5,28 (**)	44,8±5,5 (**)	20,3 ± 3,22(**)	13,2	8 ± 0,0
P8	69,7±1,19 (**)	37,1±2,05 (**)	28,1 ± 0,78(**)	12,5	6,5 ± 0,0
P9	62,4±1,94 (**)	40,4±3,94 (**)	14,3 ± 1,16(**)	12,4	6,5 ± 0,0
P10	67,0±5,97 (**)	36,6±3,19 (**)	18,9 ± 1,82(**)	11,0	6 ± 0,0
P11	85,2±3,29 (**)	56,1±2,51 (**)	19,2 ± 2,09(**)	12,6	7 ± 0,0
P12	43,0±9,50 (**)	12,7±3,24 (*)	8,9 ± 0,06(**)	14,3	7 ± 0,0
P13	28,6±14,04( (**)	9,3±3,04	4,9 ± 1,01(*)	14,0	7 ± 0,0
P14	59,6±2,12 (**)	33,9±0,76 (**)	25,6 ± 0,91(**)	13,0	6,5 ± 0,0
P15	26,1±1,12 (**)	33,2±1,36 (**)	-2,3±2,28	15,3	6,5 ± 0,0
P16	64,4±7,47 (**)	36,6±7,51 (**)	15,4 ± 1,66(**)	12,1	6,5 ± 0,0

Таблица С: Апова с апостериорным Т-критерием Тьюки:  $p < 0,05$ (\*),  $p < 0,01$ (\*\*)

Ниже проиллюстрированы варианты осуществления Е настоящего изобретения:

Е1. Композиция, содержащая:

смесь, содержащую или альтернативно состоящую из:

- хондроитинсульфата растительного происхождения или его соли, имеющих среднюю молекулярную массу, составляющую от приблизительно 1 кДа до менее чем или ровно приблизительно 50 кДа, и

- гиалуроновой кислоты или ее соли;

и где указанная композиция дополнительно содержит по меньшей мере одну добавку и/или эксципиент пищевой или фармацевтической категории.

Е2. Композиция согласно Е1, где указанная смесь содержит или альтернативно состоит из:

- хондроитинсульфата растительного происхождения или его соли, имеющих среднюю молекулярную массу, составляющую от приблизительно 1 кДа до приблизительно 20 кДа, предпочтительно от приблизительно 5 кДа до приблизительно 15 кДа, и

- гиалуроновой кислоты или ее соли, предпочтительно гиалуроната натрия.

Е3. Композиция согласно Е1 или Е2, где указанная смесь дополнительно содержит основное вещество, где указанное основное вещество выбрано из группы, содержащей или альтернативно состоящей из гидроксида алюминия, гидроксида магния, трисалицилата магния, гидроксида натрия и их смеси; предпочтительно гидроксида алюминия или трисалицилата магния.

Е4. Композиция согласно любому из Е1-Е3, где указанная композиция имеет твердую форму для перорального применения таблетки простой, или таблетки для разжевывания, или таблетки для растворения в полости рта;

предпочтительно, где указанная смесь содержит или альтернативно состоит из:

- хондроитинсульфата растительного происхождения или его соли, имеющих среднюю молекулярную массу, составляющую от приблизительно 1 кДа до приблизительно 20 кДа, предпочтительно от приблизительно 5 кДа до приблизительно 15 кДа,

- гиалуроновой кислоты или ее соли, предпочтительно гиалуроната натрия, и

- гидроксида алюминия или трисалицилата магния.

Е5. Композиция согласно Е3 или Е4, где указанная гиалуроновая кислота или ее соль (НА), и указанное основное вещество, и указанный растительный хондроитинсульфат или его соль (СS) присутствуют в соотношении по массе [НА:основное вещество:СS], составляющем от 1:10:20 до 1:30:60, предпочтительно от 1:15:30 до 1:25:50, более предпочтительно приблизительно 1:20:40.

Е6. Композиция согласно любому из Е1-Е3, где указанная композиция имеет жидкую форму для перорального применения;

предпочтительно, где указанная смесь содержит или альтернативно состоит из:

- хондроитинсульфата растительного происхождения или его соли, имеющих среднюю молекулярную массу, составляющую от приблизительно 1 кДа до приблизительно 20 кДа, предпочтительно от 5 кДа до 15 кДа,

- гиалуроновой кислоты или ее соли, предпочтительно гиалуроната натрия,

- (d) меда, и

- (e) геля Aloe Vera.

Е7. Композиция согласно Е6, где указанная композиция имеет форму жидкости на водной основе или жидкости на водно-спиртовой основе, предпочтительно сиропа на водной основе или сиропа на водно-спиртовой основе.

Е8. Композиция согласно Е6 или Е7, где указанная гиалуроновая кислота или ее

соль (HA) и указанный растительный хондроитинсульфат или его соль (CS) присутствуют в соотношении масс [H:CS], составляющем от 1:3 до 1:20, предпочтительно от 1:5 до 1:15, более предпочтительно приблизительно 1:10.

E9. Композиция согласно любому из E1-E8 для применения в качестве лекарственного средства.

E10. Композиция согласно любому из E1-E8 для применения в способе профилактического или направленного на излечение лечения заболевания и/или симптома, выбранного из группы, включающей или альтернативно состоящей из:

- желудочно-пищеводной рефлюксной болезни (GERD), ларингофарингеальной рефлюксной болезни (LPR), повреждений или язв на слизистой оболочке или тканях полости рта, повреждений или язв на слизистой оболочке или тканях фаринго-ларингального тракта, повреждений или язв на слизистой оболочке или тканях пищевого канала, пищеводных язв, деэпителизации слизистой оболочки пищевода, пептических язв, желудочных язв;

- мукозита, афтозных, афтоидных повреждений;

- острых или хронических воспалений слизистой оболочки или тканей полости рта, острых или хронических воспалений слизистой оболочки/тканей фаринго-ларингального тракта, острых или хронических воспалений слизистой оболочки или тканей пищевого канала, эзофагита или острого или хронического воспаления слизистой оболочки пищевода;

- кислой регургитации, отрыжки, ощущения полноты желудка, эпигастральной боли, диспепсии, тошноты, хронического кашля, бронхоспазма, воспаленной глотки, ларингита, ощущения кома в горле или гипофарингеального болюса, пироза, дисфонии, воспаления носоглотки, ларингоспазма, хрипения, чрезмерного першения в горле, боли или жжения в горле, постназального затекания, фарингита и/или других симптомов верхних дыхательных путей.

Ниже проиллюстрированы следующие варианты осуществления F(n) настоящего изобретения:

F1. Композиция, содержащая:

смесь, содержащую или альтернативно состоящую из:

- хондроитинсульфата растительного происхождения или его соли, имеющих среднюю молекулярную массу, составляющую от приблизительно 1 кДа до приблизительно 20 кДа, и

- гиалуроновой кислоты или ее соли;

и где указанная композиция дополнительно содержит по меньшей мере одну добавку и/или эксципиент пищевой или фармацевтической категории.

F2. Композиция согласно F1, где указанная смесь содержит или альтернативно состоит из:

- хондроитинсульфата растительного происхождения или его соли, имеющих среднюю молекулярную массу, составляющую от приблизительно 5 кДа до

приблизительно 15 кДа, и

- гиалуроновой кислоты или ее соли, предпочтительно гиалуроната натрия.

F3. Композиция согласно F1 или F2, где указанная смесь дополнительно содержит основное вещество, где указанное основное вещество выбрано из группы, включающей или альтернативно состоящей из гидроксида алюминия, гидроксида магния, трисалицилата магния, гидроксида натрия и их смеси; предпочтительно гидроксида алюминия или трисалицилата магния.

F4. Композиция согласно любому из F1-F3, где указанная композиция имеет твердую форму для перорального применения таблетки простой, или таблетки для разжевывания, или таблетки для растворения в полости рта;

предпочтительно, где указанная смесь содержит или альтернативно состоит из:

- хондроитинсульфата растительного происхождения или его соли, имеющих среднюю молекулярную массу, составляющую от приблизительно 1 кДа до приблизительно 20 кДа, предпочтительно от приблизительно 5 кДа до приблизительно 15 кДа,

- гиалуроновой кислоты или ее соли, предпочтительно гиалуроната натрия, и

- гидроксида алюминия или трисалицилата магния.

F5. Композиция согласно F3 или F4, где указанная гиалуроновая кислота или ее соль (HA), и указанное основное вещество, и указанный растительный хондроитинсульфат или его соль (CS) присутствуют в соотношении по массе [HA:основное вещество:CS], составляющем от 1:10:20 до 1:30:60, предпочтительно от 1:15:30 до 1:25:50, более предпочтительно приблизительно 1:20:40.

F6. Композиция согласно любому из F1-F3, где указанная композиция имеет жидкую форму для перорального применения;

предпочтительно, где указанная смесь содержит или альтернативно состоит из:

- хондроитинсульфата растительного происхождения или его соли, имеющих среднюю молекулярную массу, составляющую от приблизительно 1 кДа до приблизительно 20 кДа, предпочтительно от 5 кДа до 15 кДа,

- гиалуроновой кислоты или ее соли, предпочтительно гиалуроната натрия,

(d) меда, и

(e) геля Aloe Vera.

F7. Композиция согласно F6, где указанная композиция имеет форму жидкости на водной основе или жидкости на водно-спиртовой основе, предпочтительно сиропа на водной основе или сиропа на водно-спиртовой основе.

F8. Композиция согласно F6 или F7, где указанная гиалуроновая кислота или ее соль (HA) и указанный растительный хондроитинсульфат или его соль (CS) присутствуют в соотношении масс [H:CS], составляющем от 1:3 до 1:20, предпочтительно от 1:5 до 1:15, более предпочтительно приблизительно 1:10.

F9. Композиция согласно любому из F1-F8 для применения в качестве лекарственного средства.

F10. Композиция согласно любому из F1-F8 для применения в способе профилактического или направленного на излечение лечения заболевания и/или симптома, выбранного из группы, включающей или альтернативно состоящей из:

- желудочно-пищеводной рефлюксной болезни (GERD), ларингофарингеальной рефлюксной болезни (LPR), повреждений или язв на слизистой оболочке или тканях полости рта, повреждений или язв на слизистой оболочке или тканях фаринго-ларингального тракта, повреждений или язв на слизистой оболочке или тканях пищеводного канала, пищеводных язв, деэпителизации слизистой оболочки пищевода, пептических язв, желудочных язв;

- мукозита, афтозных, афтоидных повреждений;

- острых или хронических воспалений слизистой оболочки или тканей полости рта, острых или хронических воспалений слизистой оболочки/тканей фаринго-ларингального тракта, острых или хронических воспалений слизистой оболочки или тканей пищеводного канала, эзофагита или острого или хронического воспаления слизистой оболочки пищевода;

- кислой регургитации, отрыжки, ощущения полноты желудка, эпигастральной боли, диспепсии, тошноты, хронического кашля, бронхоспазма, воспаленной глотки, ларингита, ощущения кома в горле или гипофарингеального болюса, пироза, дисфонии, воспаления носоглотки, ларингоспазма, хрипения, чрезмерного першения в горле, боли или жжения в горле, постназального затекания, фарингита и/или других симптомов верхних дыхательных путей.



## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Композиция, содержащая:

смесь, содержащую или альтернативно состоящую из:

- хондроитинсульфата растительного происхождения или его соли, имеющих среднюю молекулярную массу, составляющую от приблизительно 1 кДа до приблизительно 20 кДа, и

- гиалуроновой кислоты или ее соли;

и где указанная композиция дополнительно содержит по меньшей мере одну добавку и/или эксципиент пищевой или фармацевтической категории.

2. Композиция по п.1, где указанная смесь содержит или альтернативно состоит из:

- хондроитинсульфата растительного происхождения или его соли, имеющих среднюю молекулярную массу, составляющую от приблизительно 5 кДа до приблизительно 15 кДа, и

- гиалуроновой кислоты или ее соли, предпочтительно гиалуроната натрия.

3. Композиция по п.1 или 2, где указанная смесь дополнительно содержит основное вещество, где указанное основное вещество выбрано из группы, включающей или альтернативно состоящей из гидроксида алюминия, гидроксида магния, трисалицилата магния, гидроксида натрия и их смеси; предпочтительно гидроксида алюминия или трисалицилата магния.

4. Композиция по любому из пп.1-3, где указанная композиция имеет твердую форму для перорального применения таблетки простой, или таблетки для разжевывания, или таблетки для растворения в полости рта;

предпочтительно, где указанная смесь содержит или альтернативно состоит из:

- хондроитинсульфата растительного происхождения или его соли, имеющих среднюю молекулярную массу, составляющую от приблизительно 1 кДа до приблизительно 20 кДа, предпочтительно от приблизительно 5 кДа до приблизительно 15 кДа,

- гиалуроновой кислоты или ее соли, предпочтительно гиалуроната натрия, и

- гидроксида алюминия или трисалицилата магния.

5. Композиция по п.3 или 4, где указанная гиалуроновая кислота или ее соль (НА), и указанное основное вещество, и указанный растительный хондроитинсульфат или его соль (CS) присутствуют в соотношении по массе [НА:основное вещество:CS], составляющем от 1:10:20 до 1:30:60, предпочтительно от 1:15:30 до 1:25:50, более предпочтительно приблизительно 1:20:40.

6. Композиция по любому из пп.1-3, где указанная композиция имеет жидкую форму для перорального применения;

предпочтительно, где указанная смесь содержит или альтернативно состоит из:

- хондроитинсульфата растительного происхождения или его соли, имеющих среднюю молекулярную массу, составляющую от приблизительно 1 кДа до приблизительно 20 кДа, предпочтительно от 5 кДа до 15 кДа,

- гиалуроновой кислоты или ее соли, предпочтительно гиалуроната натрия,
- (d) меда, и
- (e) геля Aloe Vera.

7. Композиция по п.6, где указанная композиция имеет форму жидкости на водной основе или жидкости на водно-спиртовой основе, предпочтительно сиропа на водной основе или сиропа на водно-спиртовой основе.

8. Композиция по п.6 или 7, где указанная гиалуроновая кислота или ее соль (HA) и указанный растительный хондроитинсульфат или его соль (CS) присутствуют в соотношении масс [H:CS], составляющем от 1:3 до 1:20, предпочтительно от 1:5 до 1:15, более предпочтительно приблизительно 1:10.

9. Композиция по любому из пп.1-8 для применения в качестве лекарственного средства.

10. Композиция по любому из пп.1-8 для применения в способе профилактического или направленного на излечение лечения заболевания и/или симптома, выбранного из группы, включающей или альтернативно состоящей из:

- желудочно-пищеводной рефлюксной болезни (GERD), ларингофарингеальной рефлюксной болезни (LPR), повреждений или язв на слизистой оболочке или тканях полости рта, повреждений или язв на слизистой оболочке или тканях фаринго-ларингального тракта, повреждений или язв на слизистой оболочке или тканях пищеводного канала, пищеводных язв, дезэпителизации слизистой оболочки пищевода, пептических язв, желудочных язв;

- мукозита, афтозных, афтоидных повреждений;

- острых или хронических воспалений слизистой оболочки или тканей полости рта, острых или хронических воспалений слизистой оболочки/тканей фаринго-ларингального тракта, острых или хронических воспалений слизистой оболочки или тканей пищеводного канала, эзофагита или острого или хронического воспаления слизистой оболочки пищевода;

- кислой регургитации, отрыжки, ощущения полноты желудка, эпигастральной боли, диспепсии, тошноты, хронического кашля, бронхоспазма, воспаленной глотки, ларингита, ощущения кома в горле или гипофарингеального болюса, пироза, дисфонии, воспаления носоглотки, ларингоспазма, хрипения, чрезмерного першения в горле, боли или жжения в горле, постназального затекания, фарингита и/или других симптомов верхних дыхательных путей.

ФИГ.1

