

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202391955** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.09.13

(51) Int. Cl. *A61K 9/00* (2006.01)
A61K 9/10 (2006.01)
A61K 31/734 (2006.01)
A61K 33/10 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.12.30

(54) НОВЫЕ КОМБИНАЦИИ И КОМПОЗИЦИИ СУКРАЛЬФАТА В АЛЬГИНАТЕ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В ТЕРАПИИ

(31) **102021000000053**

(72) Изобретатель:

(32) **2021.01.04**

Коломбо Паоло, Скарпиньято

(33) **IT**

Кармело, Росси Александра (IT)

(86) **PCT/IB2021/062464**

(87) **WO 2022/144825 2022.07.07**

(74) Представитель:

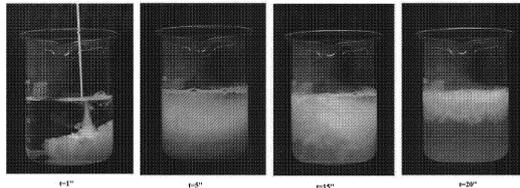
(71) Заявитель:

Фелицына С.Б. (RU)

НЬЮМА ФАРМА СРЛ (IT)

(57) Настоящее изобретение относится к новым фармацевтическим комбинациям и композициям, содержащим сукральфат и альгинат магния, способу их получения и применению указанных композиций в терапии, в частности для лечения и/или профилактики заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

Гель сукральфатальгинат - 1:0,5 в присутствии МСO.



202391955

A1

A1

202391955

НОВЫЕ КОМБИНАЦИИ И КОМПОЗИЦИИ СУКРАЛЬФАТА В АЛЬГИНАТЕ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В ТЕРАПИИ

Область техники

Настоящее изобретение относится к новым фармацевтическим комбинациям и композициям, включающим сукральфат и альгинат магния, способу их получения и применению указанных композиций в терапии, в частности, для лечения и/или профилактики расстройств верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

Уровень техники

Альгинаты - это природные полисахариды, часто классифицируемые как пищевые волокна, которые выделяют из различных видов растений, в частности водорослей, принадлежащих к классу *Phaeophyceae*.

С химической точки зрения альгинаты представляют собой соли альгиновой кислоты с щелочными или щелочноземельными металлами, в частности, с натрием, кальцием и магнием. Они состоят из остатков D-маннуроновой кислоты и L-гулууроновой кислоты, соединенных 1-4-гликозидными связями, и включают в себя как гомополимерные последовательности маннуроновой кислоты (M-блоки) или гулууроновой кислоты (G-блоки), так и смешанные последовательности. Соотношение блоков M и G переменное и зависит от вида растения, из которого был выделен альгинат.

Альгинаты представляют собой биоматериалы, имеющие многочисленные применения в области науки и биомедицинской инженерии, в частности, благодаря своей биосовместимости и легкости гелеобразования. В частности, альгинатные гели состоят из трехмерной решетки длинноцепочечных молекул, удерживаемых вместе благодаря образованию в кислой среде участков соединения между различными цепями. Гелеобразование альгината можно усилить за счет присутствия двухвалентных катионов, в частности кальция, которые сшивают полимерные цепи по схеме, называемой «коробка для яиц». Наиболее важными факторами, характеризующими физические свойства альгинатов и образующихся гидрогелей, являются их состав (т.е. соотношение M/G), тип последовательностей, длина G-фрагментов и молекулярная масса цепей.

Гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) страдает до 40% населения западных стран. Гастроэзофагеальный рефлюкс (особенно постпрандиальный) – это физиологическое явление, однако когда избыточное количество содержимого желудка (кислое, слабокислое, желчь в смеси с пищей или нет) достигает дистального и/или проксимального отдела пищевода, оно вызывает типичные симптомы (такие как изжога и отрыжка) или атипичные симптомы (экстраэзофагеальные проявления, такие как кашель,

осиплость, ларингит, патологическая истираемость зубов), которые могут сопровождаться или не сопровождаться (эрозивные или неэрозивные формы) поражением слизистой оболочки пищевода (рефлюксный эзофагит) и в отсутствие лечения привести к стенозу, пищеводу Барретта и аденокарциноме пищевода.

Препараты на основе альгинатов способны быстро облегчить симптомы ГЭРБ и поэтому считаются подходящим вариантом для симптоматического лечения ГЭРБ легкой и средней степени тяжести. В частности, местное механическое действие составов на основе альгинатов, содержащих карбонат и гидрокарбонат, основано на образовании компактного биоразлагаемого слоя полимерного материала, называемого «плотом», который способен плавать над содержимым желудка. Фактически, его антирефлюксное действие заключается в физическом противодействии выброса содержимого желудка в пищевод путем создания полутвердого барьера, устойчивого к выталкиванию кислотного материала из желудка в пищевод. Поэтому альгинаты за счет механического действия способны противодействовать кислым или некислым эпизодам рефлюкса, и могут использоваться у пациентов с ГЭРБ для механического ограничения постпрандиального рефлюкса.

В US5447918 описана композиция, содержащая, помимо прочего,

- альгинат магния,
- гель на основе гидроксида алюминия и карбоната магния,
- сукральфат,
- симетикон,
- карбонат калия.

В документе сукральфат определен согласно индексу Мерка, в котором ему дано определение «аморфного белого порошка», а в отношении альгината магния не приведено никаких данных относительно соотношения D-маннуроносовой кислоты и L-гулууроносовой кислоты (соотношение M/G). Кроме того, хотя технология приготовления препаратов, содержащих соли альгиновой кислоты, крайне важна для стабильности суспензии и формирования плота, не описан способ приготовления суспензии, который имеет решающее значение для получения жидкой суспензии, устойчивой к седиментации и способной формировать мягкий и объемный плот.

В US6395307 описан жидкий состав на основе альгината натрия и карбонатов щелочных металлов для применения при рефлюксе. В частности, авторы изобретения сосредоточены на возможности разработки концентрированного жидкого препарата, который позволяет принимать меньший объем дозы и в то же время по-прежнему обладает выгодными физическими характеристиками (т.е. остается достаточно текучим,

чтобы его можно было наливать как жидкость). В частности, в US6395307 описана композиция, содержащая альгинат натрия в высокой концентрации, от 8 до 20%, и карбонат щелочного металла, где соотношение M/G в указанном альгинате натрия предпочтительно составляет от 0,75 до 1,1. В качестве альтернативы, композиция включает смесь двух альгинатов с различным соотношением, от 0,9 до 1,2 и от 0,35 до 0,5.

Peter W. Dettmar в журнале Drug Development and Industrial Pharmacy, август 2017, сообщает, что для создания плота необходимо протекание трех химических реакций: высвобождение альгиновой кислоты, выделение CO₂ из карбоната и участие кальция для формирования прочного, компактного плота.

В EP3184115 описана композиция на основе альгината для лечения гастроэзофагеального рефлюкса, которая включает, помимо альгината натрия и карбонатов щелочных или щелочноземельных металлов, также экстракт тамаринда и биоадгезивный полимер, такой как карбомер, с целью повышения адгезивности к слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта.

В прошлом для лечения гастроэзофагеальных заболеваний было также предложено другое лекарственное средство, предусматривающее использование сукральфата – препарат, состоящий из комплекса октасульфата сахарозы и гидроксида алюминия, обладающий противоязвенным действием благодаря цитопротекторному и ингибирующему действию в отношении пепсина. В настоящее время использование этого соединения в качестве противоязвенного средства вытеснено современными фармакологическими препаратами других классов, например, такими как ингибиторы протонной помпы, которые эффективно снижают секрецию желудочной кислоты и которые, при приеме всего 1-2 раза в день, способствуют хорошему соблюдению режима терапии.

В принципе, аморфный порошок сукральфата обладает умеренным нейтрализующим действием в отношении желудочной кислоты. Он не способен быстро облегчить желудочно-пищеводную изжогу или поддержать внутрижелудочный pH на надлежащем уровне для достижения длительного симптоматического эффекта. С другой стороны, при контакте с кислотами порошок сукральфата приобретает замечательные биоадгезивные свойства. Если точнее, как только порошок сукральфата вступает в контакт с язвенными поражениями, вызванными кислотой, он превращается в клейкую пасту, которая, таким образом, может осуществлять свое собственное местное и цитопротекторное действие. Эта активность легче проявляется в отношении язв желудка, чем в отношении пищевода, поскольку перенос суспензии порошка сукральфата по пищеводу осуществляется чрезвычайно быстро, особенно в ортостатическом положении,

вследствие действия силы тяжести.

Таким образом, использование порошка сукральфата в качестве протектора слизистой оболочки и средства, обладающего противовоспалительной активностью при лечении симптомов рефлюкса, связано с двумя основными сложностями. Первая сложность заключается в плохой биоадгезии продукта к слизистой оболочке пищевода, среды, в которой кислота физиологически не присутствует, а если и присутствует, то в ограниченных количествах, а вторая проблема заключается в быстром переносе по пищеводу. В действительности, как уже упоминалось, сукральфат в форме аморфного твердого вещества обладает слабой биологической адгезией в отсутствие кислоты, а время переноса жидких или твердых фармацевтических композиций по пищеводу составляет от 10 до 16 секунд.

Несмотря на то, что эта область широко изучена, по-прежнему существует необходимость в разработке фармацевтической композиции, с помощью которой можно лечить симптомы и последствия гастроэзофагеального рефлюкса на основе более комплексного фармакологического подхода. Поэтому было бы полезно иметь фармацевтическую композицию, способную одновременно не только механически препятствовать прохождению содержимого желудка из желудка в пищевод, но и оказывать, после образования плота в результате контакта с желудочной кислотой, антацидное, антикоррозийное (т.е. цитопротекторное) и противовоспалительное действие в отношении слизистой оболочки пищевода.

Задачи изобретения

Первой задачей изобретения является предоставление новых комбинаций альгината магния с влажным гелем сукральфата и с солью угольной кислоты, и их использование для приготовления фармацевтических композиций, полезных при лечении слизистой оболочки желудка и пищевода.

Следующей задачей изобретения является предоставление новых фармацевтических композиций, включающих альгинат магния в сочетании с влажным гелем сукральфата и с солью угольной кислоты, которые при контакте с желудочной кислотой образуют мягкие и объемные плоты, способные полностью включить в себя сукральфат.

Следующей задачей изобретения является предоставление новых композиций для использования в терапии, в частности для лечения и/или профилактики заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта, за счет оказания тройного действия в качестве антацидного, цитопротекторного и противовоспалительного средства в отношении слизистой оболочки желудка и пищевода.

Следующей задачей изобретения является предоставление способа приготовления упомянутых выше композиций, который особенно подходит для обеспечения устойчивости суспензии к седиментации в течение срока хранения и для формирования объемного и мягкого плота при контакте с желудочной кислотой.

Краткое описание чертежей

На Фигурах 1 и 2 показано плотообразующее поведение двух репрезентативных композиций изобретения (Примеры 1 и 2 соответственно) после их помещения в раствор искусственной желудочной кислоты (согласно Фармакопее США) при 37°C.

На Фигуре 3 показано плотообразующее поведение коммерческой композиции, содержащей альгинат натрия, гидрокарбонат натрия и карбонат кальция (“Gaviscon® bruciore e indigestione”, см. пример 7) после ее помещения в раствор искусственной желудочной кислоты, используемый в экспериментах Фигур 1 и 2.

На Фигуре 4 показано плотообразующее поведение коммерческой композиции, содержащей только альгинат натрия и карбонат магния, после ее помещения в раствор искусственной желудочной кислоты, используемый в экспериментах, представленных на Фигурах с 1 по 3.

Фигура 5 представляет собой вид сверху четвертой фотографии Фигуры 1.

Фигура 6 представляет собой вид сверху четвертой фотографии Фигуры 2.

Фигура 7 представляет собой вид сверху четвертой фотографии Фигуры 3.

На Фигуре 8 показан вид сверху и сбоку плота, полученного из композиции, включающей альгинат натрия с соотношением $M/G=0,8$, сукральфат и основной карбонат магния, после ее помещения в раствор искусственной желудочной жидкости, использованный в экспериментах, представленных на Фигурах с 1 по 3.

На Фигуре 9 показан вид сверху и сбоку плота, полученного из композиции, включающей альгинат натрия с соотношением $M/G=0,8$, сукральфат, основной карбонат магния и карбонат кальция, после ее помещения в раствор искусственной желудочной жидкости, использованный в экспериментах, представленных на Фигурах с 1 по 3.

На Фигуре 10 показан вид сбоку плота, полученного из композиции, включающей альгинат натрия с соотношением $M/G=0,6$, сукральфат и основной карбонат магния, после ее помещения в раствор искусственной желудочной жидкости, использованный в экспериментах, представленных на Фигурах с 1 по 3.

На Фигуре 11 показан вид сверху и сбоку плота, полученного из композиции, включающей альгинат натрия с соотношением $M/G=1,5$, сукральфат и основной карбонат магния (вверху) и той же композиции, в которой часть основного карбоната магния заменили карбонатом кальция (внизу).

На Фигуре 12 показано плотообразующее поведение композиции изобретения согласно примеру 5 ($M/G=2,5$) после ее помещения в раствор искусственной желудочной кислоты, используемый в экспериментах, представленных на Фигурах с 1 по 3.

На Фигурах "t" означает время в секундах ("")

Раскрытие изобретения

Задачей настоящего изобретения, согласно одному из его аспектов, является фармацевтическая комбинация, состоящая из альгината магния с соотношением M/G больше 1,0, предпочтительно от 1,5 до 3,0, влажного геля сукральфата и основного карбоната магния.

Согласно предпочтительному варианту осуществления, в комбинации изобретения массовые соотношения альгинат магния/сукральфат (в расчете на массу сухого вещества)/основной карбонат магния составляют 1/0,5-1/0,2-0,5, предпочтительно примерно 1/0,5/0,325.

В комбинации изобретения часть основного карбоната магния может быть заменена карбонатом щелочного металла.

Объектом настоящего изобретения, согласно одному из его аспектов, является фармацевтическая композиция для перорального введения, включающая определенную выше комбинацию изобретения с фармацевтически приемлемыми носителями и/или вспомогательными веществами.

Объектом настоящего изобретения, согласно одному из его аспектов, является водная фармацевтическая композиция для перорального введения, включающая альгинат магния с соотношением M/G более 1,0, предпочтительно от 1,5 до 3,0, влажный гель сукральфата, основной карбонат магния и, возможно, карбонат щелочного металла.

Композиция изобретения предпочтительно представляет собой коллоидную водную композицию.

Композиция изобретения предпочтительно представляет собой стабильную коллоидную водную композицию.

Композиция изобретения предпочтительно имеет небольшую вязкость, как определено ниже.

Согласно предпочтительному варианту осуществления, настоящее изобретение относится к коллоидной водной фармацевтической композиции для перорального введения, включающей альгинат магния с соотношением M/G более 1,0, предпочтительно более 1,5, например, от 1,5 до 3,0, например, от 1,8 до 2,5, влажный гель сукральфата, основной карбонат магния и, возможно, карбонат щелочного металла, наряду с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами.

Коллоидную водную фармацевтическую композицию изобретения также называют в настоящем документе просто «композицией».

Выражение «коллоидная водная композиция» хорошо известно в данной области и относится к устойчивой суспензии веществ в виде частиц субмикронного размера, смешанных в воде, но химически разделенных. В частности, для получения коллоидной дисперсии продукт сукральфат, используемый в коллоидной композиции изобретения, представляет собой влажный гель сукральфата, позволяющий получить мелкодисперсную коллоидную дисперсию частиц сукральфата в указанной композиции, поскольку установлено, что большая часть распределения его частиц по размерам может быть отнесена к коллоидным размерам, т.е. составляет менее 1 микрона.

Термин «альгинат магния» в данном документе означает магниевую соль альгиновой кислоты. Согласно предпочтительному варианту осуществления изобретения, альгинат магния характеризуется соотношением остатков маннуроновой кислоты к остаткам гулуруновой кислоты, составляющим более 0,8, предпочтительно более 1,0, предпочтительно от 0,8 до 3,0, более предпочтительно от 1,0 до 3, еще более предпочтительно от 1,5 до 3, например, от 1,8 до 2,8, например, 1,8; 2,0; 2,1; 2,2; 2,3; 2,4 или 2,5.

Согласно особенно предпочтительному варианту осуществления изобретения, альгинат магния характеризуется соотношением M/G остатков маннуроновой кислоты к остаткам гулуруновой кислоты, составляющим 1,5 или 2,5.

Даже если это не указано прямо, в настоящем описании альгинат магния настоящего изобретения всегда имеет соотношение M/G в указанных выше диапазонах.

Согласно предпочтительному варианту осуществления изобретения, альгинат магния представляет собой полимер с вязкостью от средней до высокой, 7,5%-ный раствор которого в воде при 25°C имеет вязкость от 800 до 1500 мПа·с.

«Влажный гель сукральфата» (называемый далее «гель сукральфата») означает в настоящем документе алюминиевую соль октасульфата глюкозы, находящуюся в форме влажного геля, описанную в EP 0 286 978A1. Предпочтительно, содержание воды во влажном геле сукральфата составляет от 60 до 80% масса/масса, предпочтительно от 72 до 75%, более предпочтительно, примерно 74%, содержание алюминия в сухом продукте составляет от 17 до 21% мас./мас., и содержание октасульфата сахарозы, так же в сухом продукте, составляет от 34 до 43% мас./мас. Указанный влажный гель сукральфата представляет собой коллоидную форму сукральфата и является сырьем, которое на стадии приготовления уже подвергалось полимеризации продукта, получаемого при контакте с кислотой. Соответственно, он обладает свойствами упомянутой выше пасты сукральфата

и имеет более высокую антацидную и противовоспалительную активность. Было замечено, что такая форма сукральфата обладает особенно полезными реологическими характеристиками для создания физически стабильных суспензий, как в настоящем изобретении.

Термин «основный карбонат магния» (также известный как «гидроксид карбоната магния») означает смесь карбоната магния и гидроксида магния, возможно, в гидратированной форме. Предпочтительно, основной карбонат магния содержит $\geq 40\%$, более предпочтительно, 40-45% Mg (Европейская фармакопея).

Согласно предпочтительному варианту осуществления, указанная соль карбоната щелочного металла представляет собой карбонат натрия или карбонат калия, более предпочтительно, карбонат натрия.

Композиция представляет собой водную коллоидную суспензию, что означает, что она также включает воду, предпочтительно очищенную воду, такую как дистиллированная или деионизированная вода, полученная любым способом. Методы очистки воды хорошо известны в данной области.

Все компоненты композиции коммерчески доступны или могут быть получены с использованием известных методов и технологий.

Как будет более подробно описано ниже, после приема внутрь композиция изобретения создает особый тип плота, который, располагаясь на поверхности содержимого желудка, особенно подходит для лечения и профилактики рефлюксных нарушений желудочно-пищеводного тракта. Таким образом, композиция изобретения действует не только в процессе прохождения по пищеводу после ее приема, но и в желудке она образует плот, который, благодаря своему объему и консистенции, может частично возвращаться в пищевод вместе с содержимым желудка в случае желудочно-пищеводной отрыжки.

Согласно предпочтительному варианту осуществления, композиция включает в себя:

- от 2,5 до 7,0% альгината магния, предпочтительно от 3,0 до 5,5%;
- от 10,0 до 40,0% влажного геля сукральфата, предпочтительно от 20,0 до 39,0%; и
- от 1,0 до 7,0% основного карбоната магния, предпочтительно от 2,0 до 6,0%,

более предпочтительно от 3,0 до 5,0%;

где указанные %-ные величины выражены в виде отношения массы каждого компонента к общему объему композиции,

наряду с водой и одним или более дополнительными фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами.

Предпочтительно, содержание воды во влажном геле сукральфата превышает 70% масса/масса, предпочтительно, составляет примерно 74% масса/масса.

При наличии, соль карбоната щелочного металла, предпочтительно карбонат натрия или калия, более предпочтительно карбонат натрия, заменяет от 1/5 до 1/3 по массе количества основного карбоната магния в композиции.

Согласно предпочтительному варианту осуществления, в комбинации и композиции изобретения массовое соотношение сукральфат/альгинат магния составляет 1/1, предпочтительно примерно 1/0,5 (в котором сукральфат рассчитан в виде сухого продукта, а не влажного геля сукральфата).

В композицию изобретения можно необязательно добавить фармацевтически приемлемые носители и/или вспомогательные вещества, например, компоненты, которые при взаимодействии с сукральфатом в его гелеобразной форме, повышают его способность удерживать воду в составе влажной композиции, тем самым изменяя текстуру/консистенцию композиции. В предпочтительном варианте осуществления указанное вспомогательное вещество представляет собой короткоцепочечный полиол, полученный из сахара, такого как маннит, ксилит, мальтит, эритрит или сорбит.

Согласно предпочтительному варианту осуществления, указанное вспомогательное вещество представляет собой сорбит, который преимущественно присутствует в количестве от 2 до 10 мас.% от общего объема композиции. Согласно предпочтительному варианту осуществления изобретения, для приготовления композиции сорбит предпочтительно добавляют в виде водного раствора, например, водного раствора с концентрацией 70 мас./об.%. Фактически было замечено, что в процессе приготовления композиции изобретения добавление сорбита в водный раствор способствует сольюбилизации альгината в воде.

Согласно предпочтительному варианту осуществления композиция включает или, в качестве альтернативы, состоит из:

- от 2,5 до 7,0% альгината магния, предпочтительно от 3,0 до 5,5%;
- от 10,0 до 40,0% влажного геля сукральфата, предпочтительно от 20,0 до 39,0%; и
- от 1,0 до 7,0% основного карбоната магния, предпочтительно от 2,0 до 6,0%, более предпочтительно от 3,0 до 5,0%;
- от 2,0 до 10,0% сорбита, предпочтительно от 4,0 до 9,0%, более предпочтительно примерно 7,0%;

указанные % выражают в виде массы каждого компонента относительно общего объема композиции,

наряду с водой и одним или более фармацевтически приемлемыми

вспомогательными веществами.

Как упоминалось выше, указанный выше сорбит в пересчете на массу порошкообразного сорбита предпочтительно добавляют в композицию в виде водного раствора, например, водного раствора с концентрацией 70 мас./об. %.

Согласно предпочтительному варианту осуществления, композиция может также включать дополнительные необязательные носители и/или вспомогательные вещества, такие как подсластители, ароматизаторы, консерванты, например, один или несколько парабенов или их солей, бензоат натрия и т.п.

Согласно одному из вариантов осуществления изобретение включает способ приготовления композиции изобретения, включающий следующие стадии:

i. смешивание указанных вспомогательных веществ в количестве одного или нескольких с альгинатом магния в воде при перемешивании; после растворения, диспергирование основного карбоната магния (и карбоната натрия или калия, при наличии) и дополнительных необязательных компонентов;

ii. смешивание влажного геля сукральфата с продуктом, полученным на стадии (i), доведение до необходимого объема водой и гомогенизацию.

Согласно альтернативному и предпочтительному варианту осуществления, композицию получают, смешивая вышеупомянутые компоненты в соответствии с конкретной, заранее определенной последовательностью, которая, как было замечено, особенно эффективна для стабильности композиции, предпочтительно путем приготовления водного раствора альгината магния. В полученный раствор вносят влажный гель сукральфата. Затем при перемешивании добавляют основной карбонат магния и, при наличии, карбонат натрия или калия, консерванты и необязательные дополнительные носители и/или вспомогательные вещества изобретения; полученную композицию доводят до необходимого объема водой и, наконец, подвергают стадии гомогенизации.

Согласно особенно предпочтительному варианту осуществления изобретение включает способ приготовления композиции изобретения, включающий следующие стадии:

a. растворение альгината магния, предварительно смешанного с жидким сорбитом, в воде;

b. после растворения, смешивание влажного геля сукральфата с продуктом, полученным на стадии (a);

c. диспергирование основного карбоната магния (и карбоната щелочного металла, при наличии) и дополнительных необязательных компонентов в продукте, полученном на

стадии (b), доведение до необходимого объема водой, и гомогенизацию.

В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления конечную смесь гомогенизируют с помощью гомогенизатора высокого давления.

Таким образом, согласно особенно предпочтительному варианту осуществления изобретение включает способ приготовления композиции изобретения, включающий следующие стадии:

a'. смешивание раствора сорбита и альгината магния до получения жидкой пасты; диспергирование и солубилизацию при перемешивании полученного жидкого продукта в воде; после полного растворения добавление геля сукральфата при перемешивании в течение по меньшей мере 15 минут;

b'. после общего периода перемешивания, составляющего не менее 30 минут, смешивание основного карбоната магния с продуктом, полученным на стадии (a');

c'. добавление возможных дополнительных вспомогательных веществ к продукту, полученному на этапе (b'), доведение до необходимого объема водой и, возможно, гомогенизацию.

Предпочтительно, смесь на этапе (a') перемешивают с использованием турбинной мешалки в течение нескольких минут, например, от 15 до 50 минут, предпочтительно около 35 минут, перед тем как приступить к процедуре, описанной на стадии (b').

Время смешивания может, безусловно, изменяться в зависимости от количества получаемой композиции.

Неожиданно было обнаружено, что данный предпочтительный вариант осуществления позволяет избежать возможного осаждения конечной композиции в процессе длительного хранения в конечных контейнерах. Не желая быть связанными какой-либо теорией, было замечено, что на стадии (b) и (a') происходит взаимодействие между сукральфатом и альгинатом, приводящее к сшиванию полимера, что повышает физическую стабильность конечной композиции.

Подробное описание способов изобретения представлено ниже в разделе Экспериментальная часть.

Согласно предпочтительному аспекту, pH композиции обычно составляет от 6,0 до 8,0.

Композиция находится в форме очень мелкодисперсной жидкой суспензии, которая, несмотря на присутствие влажного геля сукральфата наряду с альгинатом магния, является умеренно вязкой, с вязкостью от 100 до 300 мПа·с, измеренной при 25°C с помощью ротационного вискозиметра SMART SERIES с вращающимся шпинделем R2, 100 об/мин (Fungilab S.A., Barcelona, SP).

Композиция изобретения представляет собой фармацевтическую композицию и может быть упакована в виде однодозовой формы, например, саше или флаконов, или в виде многодозовой формы, например, бутылок и т.п. В соответствии с изобретением предпочтительными являются однодозовые формы, например, саше.

Каждая индивидуальная доза может содержать от 5 до 20 мл, предпочтительно от 10 до 15 мл композиции, более предпочтительно 10 мл или 15 мл, более предпочтительно 10 мл композиции.

Каждая индивидуальная доза предпочтительно может включать, или альтернативно состоять из:

- от 0,2 до 2 г сукральфата (из расчета на сухую форму, не на форму влажного геля сукральфата, т.е. исключая воду), предпочтительно от 0,5 до 1,0 г, более предпочтительно, 1,0 г;

- от 0,2 до 2 г альгината магния, предпочтительно от 0,5 до 1,0 г, более предпочтительно около 0,5 г; и

- от 0,2 до 0,5 г основного карбоната магния, часть которого может быть заменена карбонатом щелочного металла, предпочтительно карбонатом натрия, например, часть от 1/5 до 1/3 по массе,

наряду с водой и одним или более дополнительными фармацевтическими вспомогательными веществами.

Предпочтительно, композиция не содержит карбоната щелочного металла и включает 0,3-0,4 г основного карбоната магния.

Выражение "из расчета на сухую форму, а не на форму влажного геля сукральфата" означает, что указанное количество является основным, т.е. сухим сукральфатом, а не количеством сукральфата в форме влажного геля, введенного в композицию.

Предпочтительно, композиция также содержит около 1 мл водного раствора, содержащего 70 мас./об.% сорбита на каждые 10-15 мл композиции.

Согласно предпочтительному варианту осуществления, каждая разовая доза может предпочтительно включать или альтернативно состоять из:

- от 0,2 до 2 г сукральфата (из расчета на сухую форму, а не на форму влажного геля сукральфата, т.е. исключая воду), предпочтительно от 0,5 до 1,0 г, более предпочтительно 1,0 г;

- от 0,2 до 2 г альгината магния, предпочтительно от 0,5 до 1,0 г, более предпочтительно 0,5 г; и

- от 0,2 до 0,5 г основного карбоната магния, часть которого может быть заменена карбонатом щелочного металла, предпочтительно карбонатом натрия, например, часть от

1/5 до 1/3 по массе,

- от 0,2 до 1,0 г сукральфата, предпочтительно от 0,4 до 0,9 г, более предпочтительно 0,7 г,

наряду с водой и одним или несколькими дополнительными фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами.

Согласно предпочтительному варианту осуществления, композиция изобретения не содержит солей кальция, например, не содержит карбоната кальция. Как показано на Фигуре 11 и обсуждается ниже, присутствие ионов кальция (карбоната кальция) препятствует образованию требуемого плота согласно изобретению.

Согласно предпочтительному варианту осуществления, композиция изобретения не содержит симетикона.

Согласно предпочтительному варианту осуществления, композиция изобретения не содержит гидрокарбонатов щелочных металлов.

Согласно предпочтительному варианту осуществления, композиция изобретения не содержит ни солей кальция, ни гидрокарбонатов щелочных металлов, ни симетикона.

Согласно предпочтительному варианту осуществления, композиция изобретения представляет собой водную композицию для перорального введения с единицей дозирования объемом 15 мл, включающую в качестве действующего вещества комбинацию из 1,0 г влажного геля сукральфата из расчета на массу сухого вещества, 0,5 г альгината магния и 0,325 г основного карбоната магния наряду с фармацевтически приемлемыми носителями и вспомогательными веществами.

Согласно следующему предпочтительному варианту осуществления композиция изобретения представляет собой водную композицию для перорального введения с единицей дозирования объемом 15 мл, включающую в качестве действующего вещества комбинацию из 1,0 г влажного геля сукральфата из расчета на массу сухого вещества, 1,0 г альгината магния и 0,325 г основного карбоната магния наряду с фармацевтически приемлемыми носителями и вспомогательными веществами.

Согласно следующему предпочтительному варианту осуществления композиция изобретения представляет собой водную композицию для перорального введения с единицей дозирования объемом 10 мл, включающую в качестве действующего вещества комбинацию из 1,0 г влажного геля сукральфата из расчета на массу сухого вещества, 0,5 г альгината магния и 0,325 г основного карбоната магния наряду с фармацевтически приемлемыми носителями и вспомогательными веществами.

Согласно следующему предпочтительному варианту осуществления композиция изобретения представляет собой водную композицию для перорального введения с

единицей дозирования объемом 10 мл, включающую в качестве действующего вещества комбинацию из 0,5 г влажного геля сукральфата из расчета на массу сухого вещества, 0,5 г альгината магния и 0,217 г основного карбоната магния наряду с фармацевтически приемлемыми носителями и вспомогательными веществами.

Согласно следующему предпочтительному варианту воплощения, композиция изобретения представляет собой водную композицию для перорального введения с единицей дозирования объемом 10 мл, включающую в качестве действующего вещества комбинацию из 1,0 г влажного геля сукральфата из расчета на массу сухого вещества, 0,5 г альгината магния и 0,217 г основного карбоната магния наряду с фармацевтически приемлемыми носителями и вспомогательными веществами.

Композиция особенно полезна для лечения и/или профилактики заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта, таких как гастроэзофагеальный рефлюкс, эзофагит, гастрит, диспепсия, язвенная болезнь и тому подобное, поскольку при контакте с кислотой образуется объемный, мягкий плот, который полностью включает в себя гель сукральфата.

Согласно следующему аспекту изобретение относится к композиции для применения при лечении и/или профилактики заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта, таких как гастроэзофагеальный рефлюкс (эрозивный и неэрозивный), рефлюксный эзофагит, эозинофильный эзофагит, микотический эзофагит, гастрит, диспепсия, язвенная болезнь и других состояний, связанных с повышенной кислотностью.

Согласно следующему аспекту изобретение относится к композиции для использования в качестве антацидного, цитопротекторного и противовоспалительного средства при заболеваниях верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

Следующим объектом изобретения является способ лечения и/или профилактики заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта, таких как гастроэзофагеальный рефлюкс (эрозивный и неэрозивный), рефлюксный эзофагит, эозинофильный эзофагит, микотический эзофагит, гастрит, диспепсия, язвенная болезнь и другие состояния, связанные с повышенной кислотностью, включающий введение эффективного количества композиции нуждающемуся в этом субъекту.

Следующим объектом изобретения является способ лечения и/или профилактики заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта, оказывающий антацидное, цитопротекторное и противовоспалительное действие, включающий введение эффективного количества композиции нуждающемуся в этом субъекту.

Композиция предназначена для введения млекопитающим, в частности людям, но также может быть применима для домашних животных, таких как собаки и кошки, и

других млекопитающих, таких как домашний скот, например, коровы, овцы, лошади и т.п.

Для лечения и/или профилактики заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта, таких как заболевания, вызванные гастроэзофагеальным рефлюксом и т.п., композицию можно принимать несколько раз в сутки, ежедневно между приемами пищи и перед сном, или по мере необходимости, в зависимости от потребности. Подобный режим дозирования, возможный благодаря особым коллоидным и биоадгезивным свойствам композиции, способствует соблюдению режима приема продукта и является очень значительным преимуществом композиции по сравнению с известным уровнем техники.

По сути, композиция представляет собой жидкий продукт с умеренной вязкостью, который, за счет механического действия слоя или «плота» из альгината, образующегося в кислой среде, характеризующегося большой толщиной и мягкой и легкой консистенцией, усиливает мукопротекторные и восстанавливающие действия геля сукральфата, которые связаны со способностью нейтрализовать желудочную кислоту.

Как видно из рисунков 1, 2 и 12, прилагаемых к примерам 1, 2 и 4, при вливании в жидкость, имитирующую кислое содержимое желудка, композиция неожиданно образует толстый, легкий и мягкий слой геля сукральфата в альгинатной матрице, который, всплывая, равномерно покрывает поверхность жидкости, в которую он был налит.

Соответственно, при введении субъекту при глотании, композиция геля сукральфата в умеренно вязком полимерном альгинатном растворе проходит по пищеводу, скользя по слизистой оболочке пищевода и покрывая ее. Достигнув желудка, композиция вступает во взаимодействие с присутствующей там кислотой, образуя указанный объемный, легкий и мягкий слой геля сукральфата в альгинатной матрице, который плавает на поверхности жидкости, содержащейся в желудке, физически находясь в месте соединения пищевода с желудком, создавая за счет этого условия для пролонгирования прилипания геля сукральфата к стенкам пищевода. Кардиальное расположение препарата имеет стратегическое значение, так как во время эпизодов эзофагеального рефлюкса гель сукральфата, включенный в слой легкой и мягкой консистенции, подобно облаку, может забрасываться в пищевод, тем самым обеспечивая новый контакт биоадгезивного препарата со слизистой оболочкой пищевода. Таким образом, стенка пищевода контактирует с гелем сукральфата как непосредственно, так и ретроградно.

В противоположность этому, как показано на рисунке 3, продукт предшествующего уровня техники, включающий только альгинат натрия, гидрокарбонат натрия и карбонат кальция, в тех же условиях по сравнению с заявленной композицией

приводит к образованию плавающего на поверхности слоя материала, который имеет неоднородную структуру, плотный, менее устойчив к перемещению и значительно менее пухлый, который, несмотря на способность плавать над содержимым желудка, меньше подвержен к забросу в пищевод. Кроме того, поскольку он не содержит геля сукральфата, диспергированный в альгинатной матрице, указанный слой продукта может лишь механически препятствовать рефлюксу желудка, но не способен оказывать мукопротекторное и восстанавливающее действие, связанное с присутствием геля сукральфата.

Таким образом, была определена композиция, способная обеспечить биоадгезию сукральфата к пищеводу и в отсутствие кислоты, благодаря физическому состоянию влажного геля сукральфата, который обладает биоадгезивными свойствами вне зависимости от присутствия кислоты. Это позволяет увеличить присутствие собственно сукральфата на стенке пищевода, куда поступают материалы желудочного рефлюкса. Неожиданно это решение было найдено в обладающем низкой вязкостью жидком препарате на основе влажного геля сукральфата в смеси с таким полимером, как альгинат. За счет медленного прохождения влажного геля сукральфата по пищеводу и удержания сукральфата в том месте желудка, откуда он может вбрасываться в пищевод, был найден новый механизм лечения патологического гастроэзофагеального рефлюкса и связанных с ним заболеваний.

Таким образом, композиция позволяет лечить и защищать стенки пищевода не только во время проглатывания композиции, но и после ее попадания в желудок.

Толстый легкий и мягкий слой геля сукральфата в альгинатной матрице, который образуется после приема композиции и позволяет ей плавать на поверхности желудочной жидкости, образуется вследствие включения в рецептуру источника углекислого газа, который менее реакционноспособен, чем гидрокарбонаты. Фактически, выделение газа способствует плавучести, которая удерживает композицию на поверхности жидкости, содержащейся в желудке. Основной карбонат магния, возможно, даже в виде смеси с карбонатом щелочного металла, оказался чрезвычайно эффективным для контролируемого образования диоксида углерода в сильноокислом растворе. Присутствие части карбоната щелочного металла, такого как карбонат натрия или калия, позволяет оптимизировать процесс образования диоксида углерода.

Своеобразный и удивительный эффект композиции наблюдался в присутствии алюминия, который является поликатионом, способным оказывать на альгинат такое же сшивающее действие, как и кальций. Ион кальция вызывает сшивание полимерных цепей альгината и образование прочного и компактного «плота». В случае заявленной

композиции неожиданно было замечено, что ион алюминия, присутствующий во влажном геле сукральфата, играет основную роль в формировании объемного, однородного и мягкого плавающего альгинатного слоя, в который включен весь гель сукральфата. Такой слой имеет объемную, гомогенную и мягкую структуру, ранее не описанную для продуктов данного типа, благодаря присутствию сукральфата. Фактически, было установлено, что в отсутствие сукральфата в описанной композиции, полимерный слой на поверхности кислотного раствора имеет неоднородный, по существу немного неструктурированный и более волокнистый внешний вид, напоминающий студенистую структуру медузы. Таким образом, ионы алюминия, присутствующие во влажном геле сукральфата, имеются в надлежащем количестве для сшивания альгинатных цепей с образованием плавающего, похожего на облако слоя, который удерживает весь сукральфат, имеющийся в композиции. Вклад ионов алюминия менее выражен для формирования этого слоя или плота, в отличие от ионов кальция, которые приводят к образованию устойчивых и компактных плотов. Этот результат, который ранее никогда не был описан, не был предсказуем и позволил открыть новый физический механизм для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (в ее различных фенотипических формах), который позволяет вбрасывать в пищевод активный продукт, такой как гель сукральфата, благодаря мягкой, объемной и очень легкой структуре альгинатного слоя.

Наконец, было также найдено, что композиция, несмотря на то, что она представляет собой суспензию твердого вещества в жидкости, которая может разделяться в процессе приготовления и хранения, помещенная в цилиндр объемом 50 мл с крышкой и выдержанная в течение 4 недель, не демонстрирует никакого разделения вследствие осаждения твердой фазы суспензии, хотя ее вязкость не очень высока. Такая стабильность обеспечивается приготовлением композиции в соответствии с предпочтительным вариантом изобретения, в частности, путем тщательного соблюдения последовательности добавления ее компонентов.

Наконец, терапевтическая активность антацидного препарата зависит не только от полной нейтрализации кислоты, но и от скорости нейтрализации кислоты. Следующей новой характеристикой композиции изобретения является достижение антацидной активности композиции на основе геля сукральфата и альгината также благодаря присутствию основного карбоната магния.

Антацидную эффективность композиции определяли, как показано в главе XVI Фармакопеи США (USP) «Антацидная эффективность». В предварительном тесте на антацидную активность композиции продукта примера 1 в объеме 15 мл, приведенная в контакт с 10 мл 0,5 N соляной кислоты, демонстрировала значение pH, превышающее

порог удельной скорости нейтрализации, установленный по результатам предварительного антацидного теста USP на антацидную активность, равный 3,5.

Кроме того, было найдено, что композиция, помимо скорости нейтрализации, позволяющей превысить рН 3,5, обладает кислотонейтрализующей способностью 19,5-20,5 миллиэквивалентов. Это значение выше измеренного в аналогичных условиях для коммерческого продукта примера 3, хотя сукральфат не считается антацидом.

Кроме того, поверхность плавающего слоя сукральфата в альгинате, образующегося на поверхности 0,1 N раствора хлористоводородной кислоты, имеет рН от 5,0 до 6,0, что является очень важным значением для буферизации кислоты в верхней части желудка и, следовательно, в рефлюксном веществе в случае эпизодов отрыжки.

Что касается важности соотношения M/G, то на Фигурах с 8 по 10 показана низкая способность композиций, содержащих альгинат магния с низким соотношением M/G (0,8; 0,8 и 0,6, соответственно), образовывать плоты, приспособленные для лечения, для которого предназначена композиция. Действительно, как видно из Фигур с 8 по 10, при контакте с раствором кислоты наблюдается образование фрагментированных сгустков, визуально более плотных, чем те, которые образуются при использовании альгинатов магния с отношением M/G, значительно превышающим 1. При соотношении M/G примерно 0,8 наблюдается образование агрегатов (Фигуры 8 и 9), тогда как при соотношении 0,6 образуются нити, которые частично остаются на дне стакана, а частично плавают, причем плавающий материал является объемным, но не компактным и не сшитым.

Кроме того, решающее значение имеет наличие в композиции изобретения основного карбоната магния и отсутствие ионов кальция, например, карбоната кальция. Действительно, как видно из Фигуры 11, добавление карбоната кальция приводит к образованию плота, который не является таким компактным и мягким, как хотелось бы, характеризующегося наличием глобул, сшитых между собой. Такой плот явно не подходит для лечения, для которого предназначена композиция.

Далее изобретение будет проиллюстрировано следующими примерами, которые не предназначены для ограничения защищаемого объема настоящего изобретения.

Экспериментальная часть

Помимо компонентов, входящих в состав композиций описанных ниже примеров, могут присутствовать дополнительные вспомогательные вещества, например, подсластители и/или ароматизаторы.

В композициях описанных ниже примеров количество сорбита указано из расчета на порошкообразный сорбит, но этот компонент добавляли в виде водного раствора с

концентрацией 70 мас./об. %.

Пример 1

Получали композицию с соотношением сукральфат/альгинат магния = 1/0,5, содержащую:

Компонент	Грамм	мас./об. %
Сукральфат (в сухом виде)	1,0	6,67
сукральфат в виде влажного геля	3,85	25,6
1,5 M/G альгинат магния	0,5	3,33
Сорбит	0,70	4,67
Основной карбонат магния	0,325	2,17
Метилпарагидроксибензоат натрия	0,04	0,27
Пропилпарагидроксибензоат натрия	0,004	0,027
Бензоат натрия	0,03	0,20
Вода	от q.s. до 15 мл	от q.s. до 100 мл

Метод приготовления 100 мл композиции изобретения

1. Приготовление раствора альгината магния

В стакане объемом 250 мл смешивали 4,67 г сорбита, растворенного в воде в концентрации 70%, и 3,33 г альгината магния, получая жидкую пасту. Добавляли 60 мл очищенной воды при перемешивании при помощи диспергирующего устройства IKA TP18/10 ULTRA-TURRAX®, диаметр мешалки 13 мм, скорость 1, до получения гомогенного раствора.

2. Введение в раствор альгината влажного геля сукральфата

К раствору альгината прибавляли 25,6 г влажного геля сукральфата (содержание воды 19,0 г; сухого сукральфата 6,6 г) в течение примерно 15 минут, при перемешивании при помощи диспергатора ULTRA-TURRAX® в течение не менее 30 минут.

ii. Приготовление конечной композиции изобретения, включающей сукральфат и альгинат магния

После этого в смеси альгинат/сукральфат диспергировали 2,17 г основного карбоната магния при перемешивании в течение 10 минут. Наконец, прибавляли 0,27 г метилпарагидроксибензоата натрия, 0,027 г пропилпарагидроксибензоата натрия и 0,2 г бензоата натрия и очищенную воду, доводя конечный объем до 100 мл. Полученную суспензию гомогенизировали при помощи IKA DIGITAL ULTRA-TURRAX®, диаметр мешалки 13 мм, скорость 1, в течение 10 минут до получения визуальной гомогенной дисперсии.

Пример 2

Получали композицию, содержащую карбонат натрия, с соотношением

сукральфат/альгинат магния = 1/0,5:

Компонент	Грамм	Мас./об. %
Сукральфат (в сухом виде)	1,0	6,67
в виде влажного геля сукральфата	3,85	25,6
1,5 M/G альгинат магния	0,5	3,33
Сорбит	0,70	4,67
Карбонат натрия	0,108	0,72
Основной карбонат магния	0,216	1,44
Метилпарагидроксибензоат натрия	0,04	0,27
Пропилпарагидроксибензоат натрия	0,004	0,027
Бензоат натрия	0,03	0,20
Вода	от q.s. до 15 мл	от q.s. до 100 мл

Пример 3

Получали композицию с соотношением сукральфат/альгинат магния = 1/1, содержащую:

Компонент	Грамм	Мас./об. %
Сукральфат (в сухом виде)	0,5	5
в виде влажного геля сукральфата	1,92	19,2
1,5 M/G альгинат магния	0,5	5
Сорбит	0,35	3,5
Основной карбонат магния	0,217	2,17
Метилпарагидроксибензоат натрия	0,03	0,3
Пропилпарагидроксибензоат натрия	0,003	0,03
Бензоат натрия	0,02	0,20
Вода	от q.s. до 10 мл	до 100 мл

Пример 4

Предпочтительный способ изобретения

Получали 300 мл суспензии для композиции согласно изобретению

Компонент	X 300 мл
Влажный гель сукральфата	81 г
2,5 M/G порошкообразный альгинат магния	11,475 г (остаточная вода 14,72%)
Сорбит 70% мас./об. водный раствор	20,0 мл
Основной карбонат магния (Carlo Erba)	6,51 г
Метилпарагидроксибензоат натрия	0,81 г
Пропилпарагидроксибензоат натрия	0,081 г
Бензоат натрия	0,6 г

Компонент	X 300 мл
Вода	от q.s. до 300 мл

1. Приготовление раствора альгината магния

В стакане объемом 500 мл постепенно смешивают при помощи шпателя 20 мл 70%-го (мас./об.) водного раствора сорбита и 11,475 г альгината магния до получения жидкого гомогенного соединения. Не затрачивая много времени, но постепенно, полученное соединение диспергируют и растворяют в 100 мл очищенной воды. Перемешивание при помощи диспергатора (ULTRA-TURRAX® или Silverson) продолжают до получения гомогенного раствора альгината магния.

2. Добавление геля сукральфата

Отдельно взвешивают 81 г геля сукральфата, который прибавляют при перемешивании к раствору альгината примерно в течение 15 минут. Дисперсию получают при помощи ULTRA-TURRAX® или Silverson, осуществляя перемешивание в первом случае при скорости 7800 об/мин в течение по меньшей мере тридцати минут до состояния гомогенности, поддерживая контролируемую температуру.

3. Прибавление основного карбоната магния

После этого 6,51 г основного карбоната магния увлажняют примерно 20 мл воды до получения суспензии и прибавляют ее к суспензии геля сукральфата и альгината магния. Используют Silverson или ULTRA-TURRAX® для осуществления гомогенного диспергирования в процессе прибавления основного карбоната магния.

4. Завершение получения суспензии

Наконец, в суспензии геля сукральфата/альгината магния/карбоната магния растворяют бензоат натрия, метилпарагидроксибензоат натрия и пропилпарагидроксибензоат натрия в указанном порядке при перемешивании до получения гомогенной дисперсии. При доведении до объема 300 мл использовали диспергатор ULTRA-TURRAX® в течение 5 минут.

Перед использованием ULTRA-TURRAX® проверяют температуру суспензии, а в процессе гомогенизации при 7800 об/мин контролируют, не превышена ли температура 45°C.

5. Гомогенизация суспензии при помощи PANDA

Часть суспензии геля сукральфата/альгината, партию Pr01-050721, гомогенизировали с использованием GEA Lab Homogenizer PandaPLUS 2000. Осуществляли два цикла продолжительностью по 30 секунд при давлении 750 бар. Конечная температура образца составляла 35°C. Препарат получался более жидким.

Пример 5

Получали композицию с соотношением сукральфат/альгинат магния = 1/0,5, содержащую:

Компонент	Грамм	Мас./об. %
Сукральфат (в сухом виде)	1,0	10
в виде влажного геля сукральфата	2,78	27,84
2,5 M/G альгинат магния	0,5	5
Сорбит	0,7	7,0
Основной карбонат магния	0,325	3,25
Метилпарагидроксибензоат натрия	0,03	0,3
Пропилпарагидроксибензоат натрия	0,003	0,03
Бензоат натрия	0,02	0,20
Вода	от q.s. до 10 мл	до 100 мл

Пример 6

Получали композицию с соотношением сукральфат/альгинат магния = 1/0,5, содержащую:

Компонент	Грамм	Мас./об. %
Сукральфат (в сухом виде)	1,0	6,67
в виде влажного геля сукральфата	2,78	18,57
2,5 M/G альгинат магния	0,5	3,33
Сорбит	0,70	4,67
Основной карбонат магния	0,325	2,17
Метилпарагидроксибензоат натрия	0,04	0,27
Пропилпарагидроксибензоат натрия	0,004	0,027
Бензоат натрия	0,03	0,20
Вода	от q.s. до 15 мл	от q.s. до 100 мл

Пример 7

Получали композицию с соотношением сукральфат/альгинат магния = 1/1, содержащую:

Компонент	Грамм	Мас./об. %
Сукральфат (в сухом виде)	0,5	3,33
в виде влажного геля сукральфата	1,92	12,8
2,5 M/G альгинат магния	0,5	3,33
Сорбит	0,70	4,67
Основной карбонат магния	0,325	2,17
Метилпарагидроксибензоат натрия	0,04	0,27
Пропилпарагидроксибензоат натрия	0,004	0,027
Бензоат натрия	0,03	0,20
Вода	от q.s. до 15 мл	от q.s. до 100 мл

Пример 8

Для того чтобы показать разницу между компактным плотом и плавающим слоем заявленной композиции, была произведена видеосъемка теста образования плота с использованием коммерческого продукта "Gaviscon® Bruciore e Indigestione", производственная партия 90189В, срок годности 3/2021. Некоторые кадры этой видеозаписи показаны на Фигуре 3.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Комбинация, включающая

- альгинат магния с соотношением остатков маннуроновой кислоты и остатков гулуруновой кислоты (M/G) более 1,0, предпочтительно от 1,5 до 3,0;

- влажный гель сукральфата и

- основной карбонат магния.

2. Комбинация по п. 1, отличающаяся тем, что массовые соотношения альгината магния/сукральфата из расчета на массу сухого вещества/основного карбоната магния составляют 1/0,5-1/0,2-0,5.

3. Водная фармацевтическая композиция для перорального введения, содержащая комбинацию по п. 1 или 2, в сочетании с одним или более фармацевтическими носителями и/или вспомогательными веществами.

4. Композиция по п. 3, отличающаяся тем, что она также включает в себя карбонат щелочного металла.

5. Композиция по п. 3 или 4, отличающаяся тем, что соотношение M/G в указанном альгинате магния больше или равно 1,5.

6. Композиция по п. 5, отличающаяся тем, что указанное соотношение изменяется от 1,5 до 3.

7. Композиция по п. 6, отличающаяся тем, что указанное соотношение составляет примерно 2,5.

8. Композиция по любому из пп. с 3 по 7, отличающаяся тем, что указанный сукральфат представляет собой влажный гель сукральфата с содержанием воды от 60 до 80% мас./мас.

9. Композиция по любому из пп. с 3 по 8, отличающаяся тем, что указанный карбонат щелочного металла представляет собой карбонат натрия.

10. Композиция по любому из пп. с 3 по 9, отличающаяся тем, что она включает в себя:

- от 2,5 до 7,0 % альгината магния, предпочтительно, от 3,0 до 5,5%;

- от 10,0 до 40% влажного геля сукральфата, предпочтительно от 20,0 до 39,0%; и

- от 1,0 до 7,0% основного карбоната магния, предпочтительно от 2,0 до 6,0%, более предпочтительно от 3,0 до 5,0%;

при этом % выражают в виде массы компонента относительно общего объема композиции,

наряду с водой и одним или более дополнительными фармацевтически активными вспомогательными веществами.

11. Композиция по п. 9, отличающаяся тем, что карбонат щелочного металла, при наличии, заменяет от 1/5 до 1/3 по массе от основного количества карбоната магния в композиции.

12. Композиция по любому из пп. с 3 по 11, отличающаяся тем, что она также включает в себя один или более дополнительных фармацевтически активных вспомогательных веществ.

13. Композиция по п. 12, отличающаяся тем, что указанное одно или более дополнительных вспомогательных веществ представляет собой сорбит.

14. Композиция по любому из пп. с 3 по 13, отличающаяся тем, что она приготовлена в виде однодозовой или многодозовой формы.

15. Композиция по п. 14, отличающаяся тем, что она имеет однодозовую форму, и каждая индивидуальная единица дозирования содержит:

- от 0,2 до 2 г сукральфата в виде сухого вещества, не в виде влажного геля сукральфата, предпочтительно от 0,5 до 1,0 г;

- от 0,2 до 2 г альгината магния, предпочтительно примерно 0,5 г; и

- от 0,2 до 0,5 г основного карбоната магния.

16. Композиция по любому из пп. с 3 по 15, отличающаяся тем, что она не содержит солей кальция.

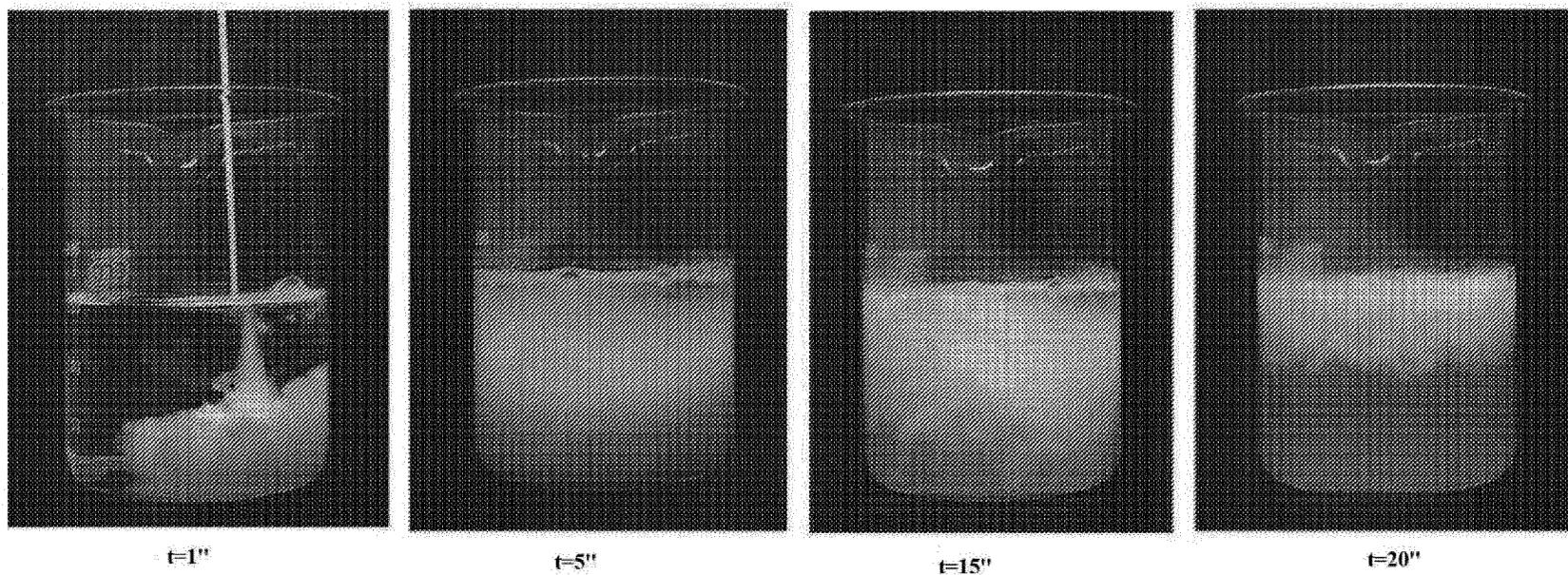
17. Композиция по любому из пп. с 3 по 16, отличающаяся тем, что она представляет собой коллоидную водную композицию.

18. Композиция по любому из пп. с 3 по 17 для применения в терапии человека и животных.

19. Композиция для применения по п. 18 для лечения и/или профилактики заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта, гастроэзофагеального рефлюкса, эзофагита, гастрита, диспепсии и язвенной болезни, а также в качестве антацидного, цитопротекторного и противовоспалительного средства для слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта.

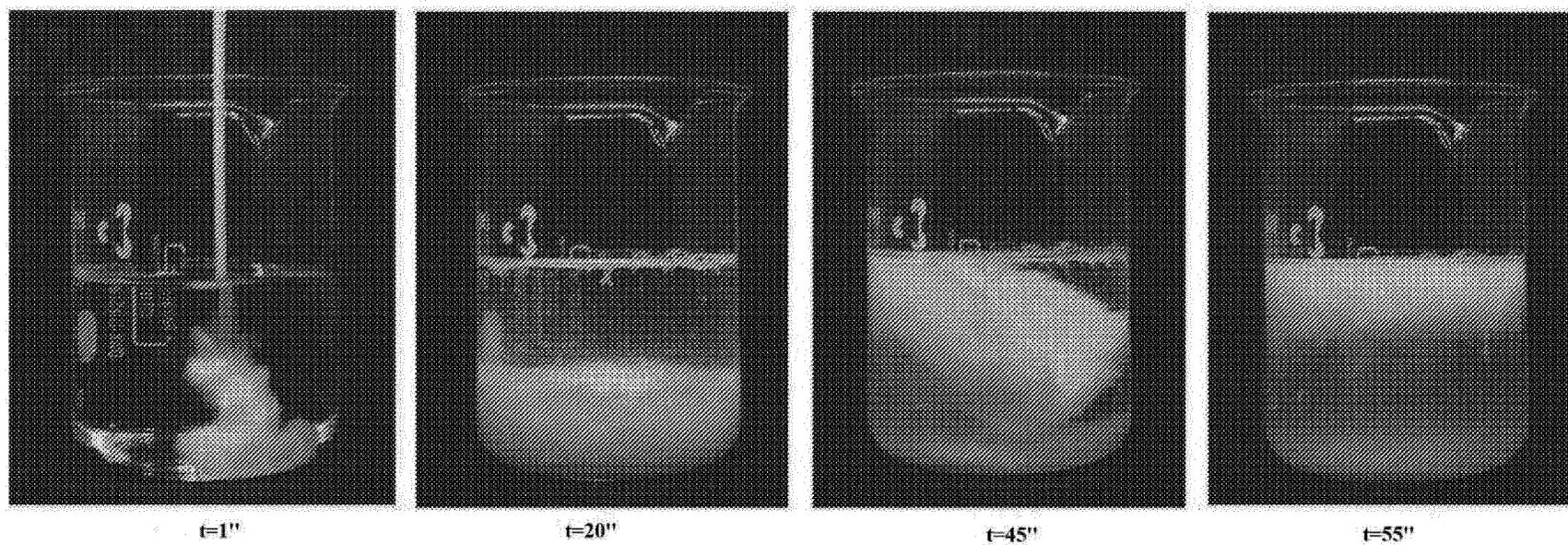
20. Комбинация по п. 1 или 2 для применения при приготовлении фармацевтической композиции, применимой для лечения и/или профилактики заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта, гастроэзофагеального рефлюкса, эзофагита, гастрита, диспепсии и язвенной болезни, а также в качестве антацидного, цитопротекторного и противовоспалительного средства для слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта.

Гель сульфата:альгинат = 1:0,5 в присутствии $MgCO_3$



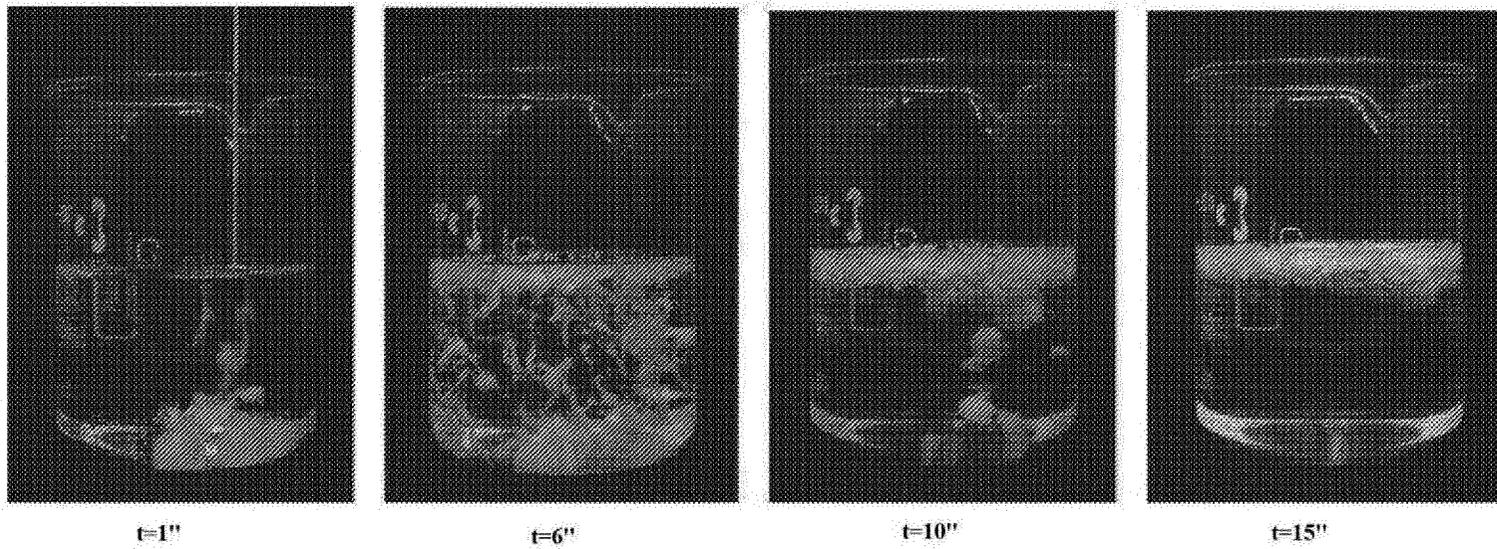
ФИГ. 1

Гель сульфата:альгинат = 1:0,5 в присутствии $MgCO_3$ и Na_2CO_3



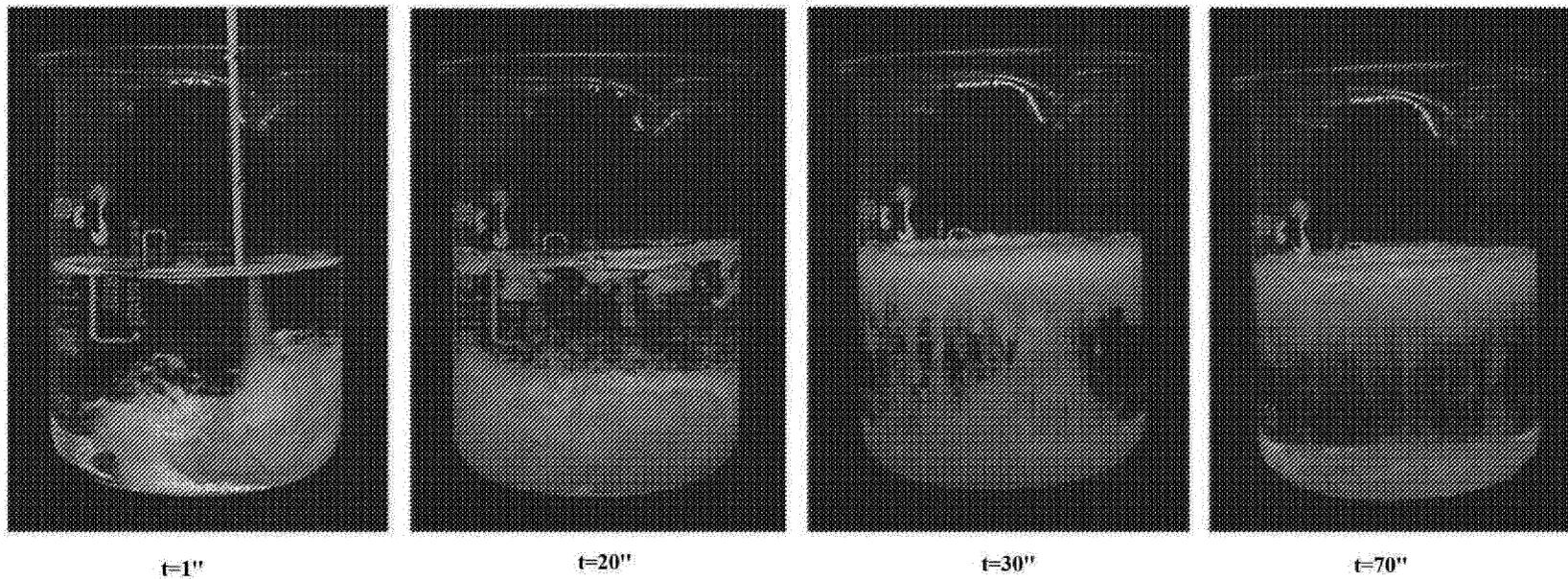
ФИГ. 2

Gaviscon Dolore e Indigestione Batch 90189B

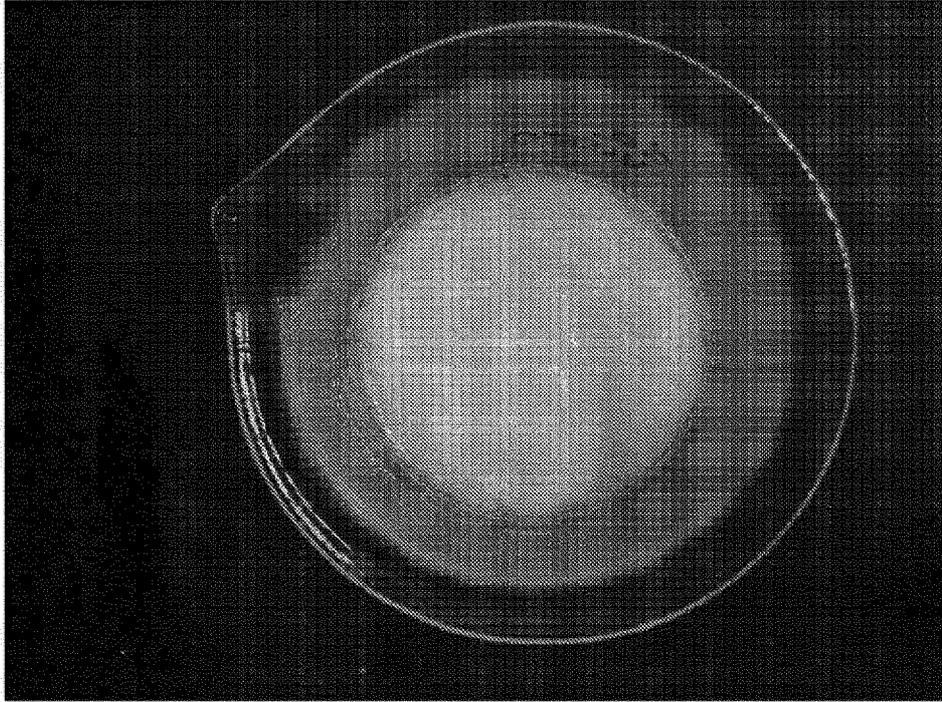


ФИГ. 3

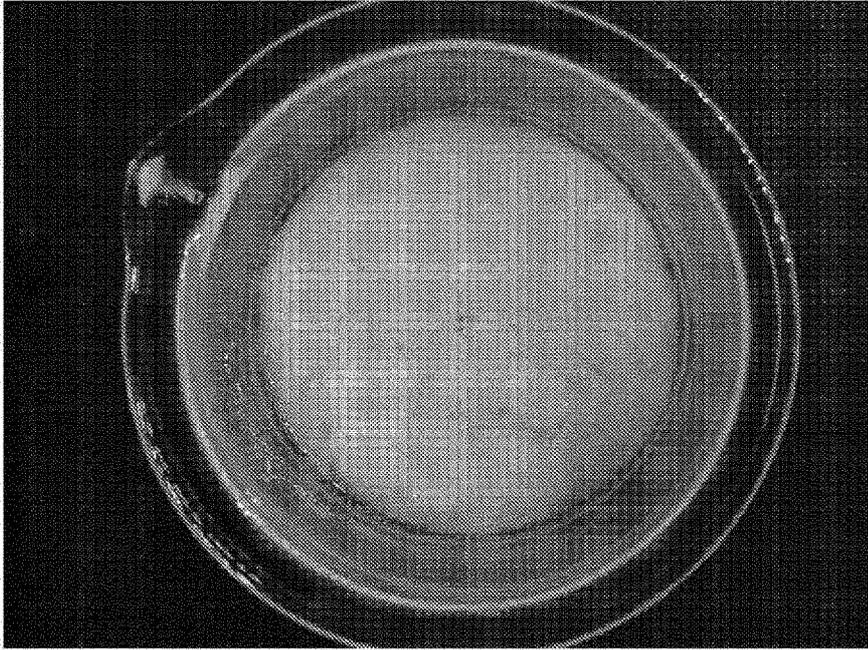
Альгинат и $MgCO_3$



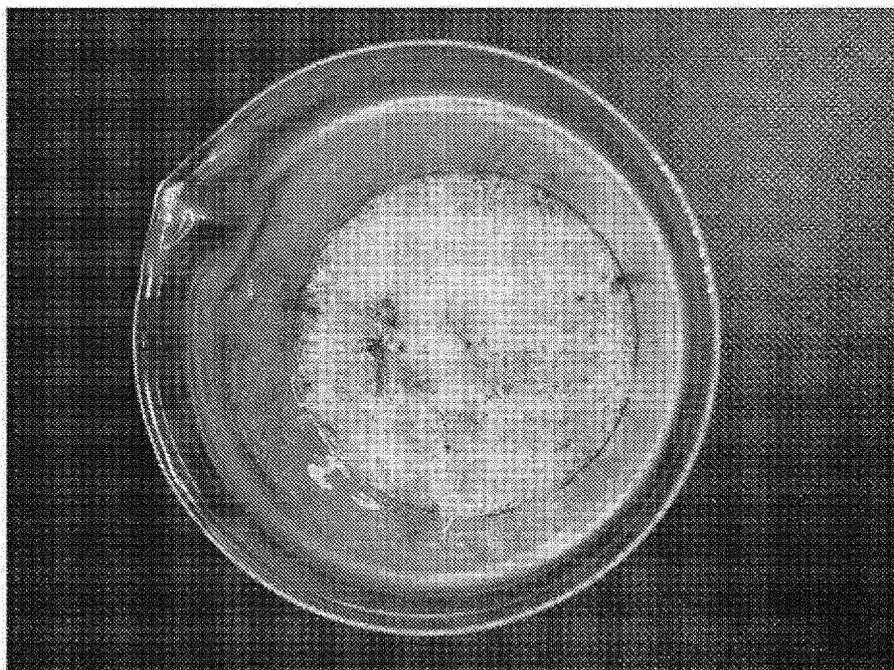
ФИГ. 4



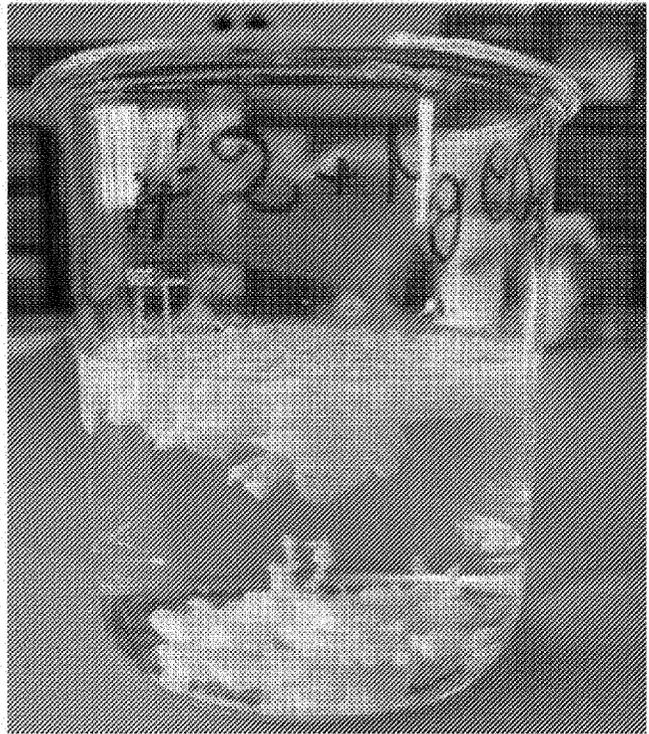
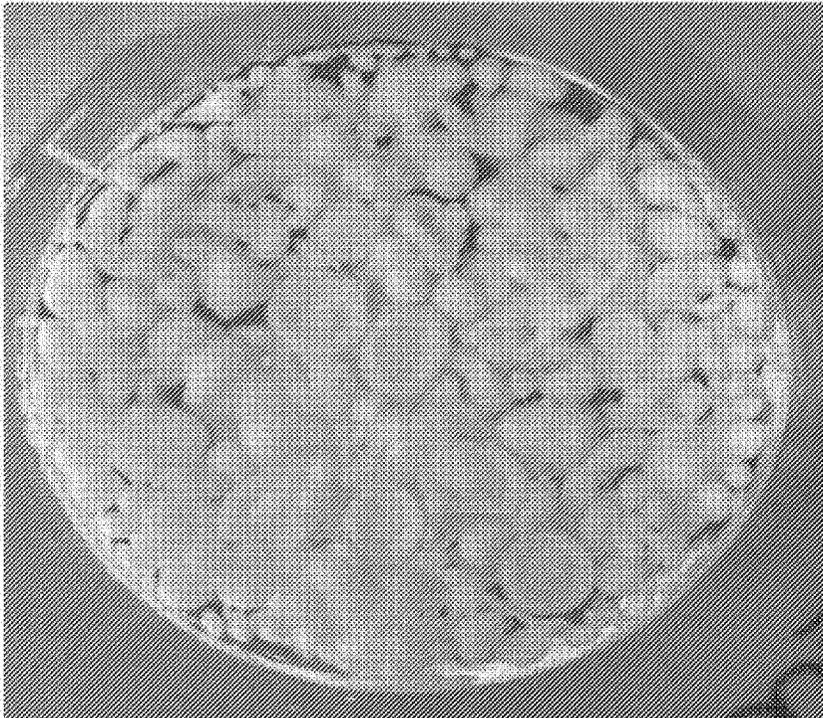
ФИГ. 5



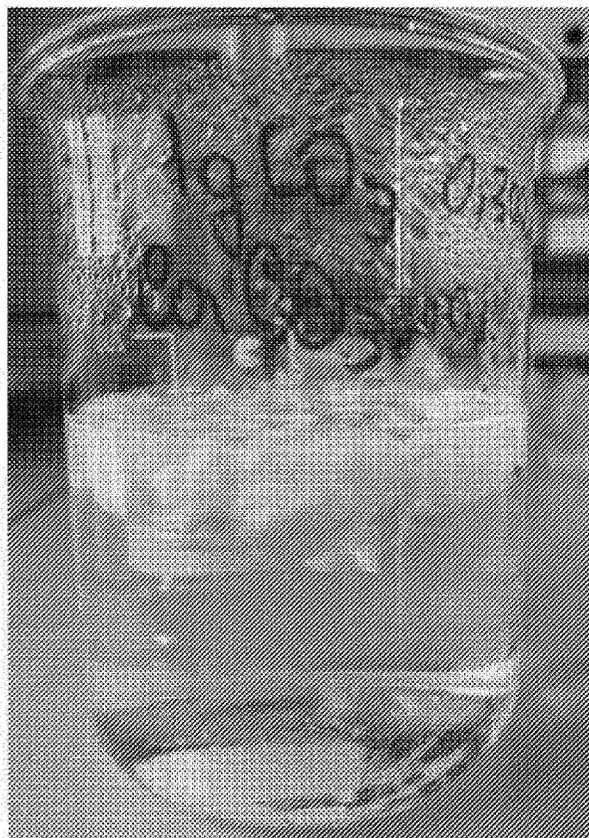
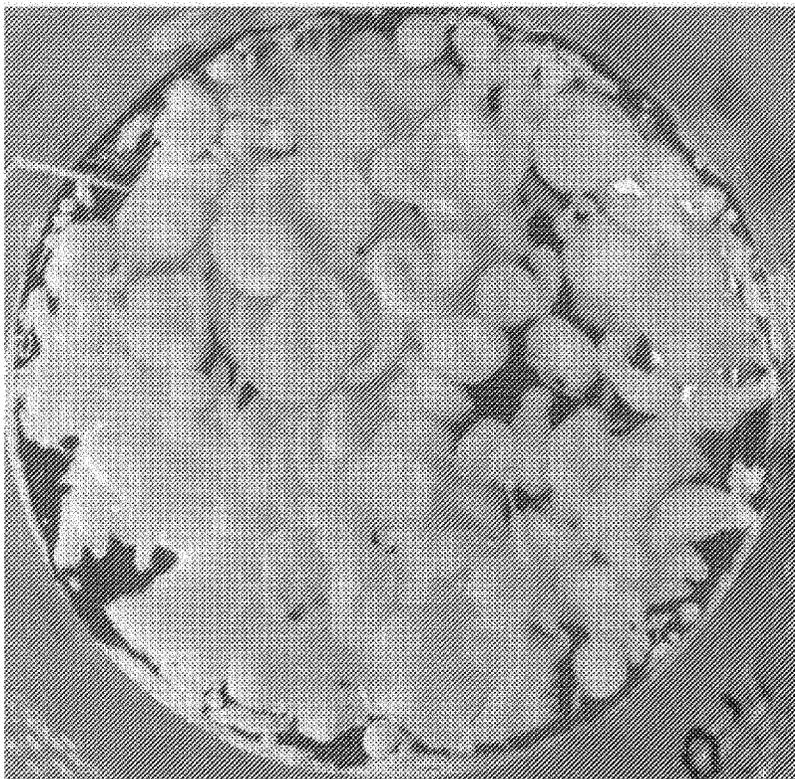
ФИГ. 6



Фиг. 7



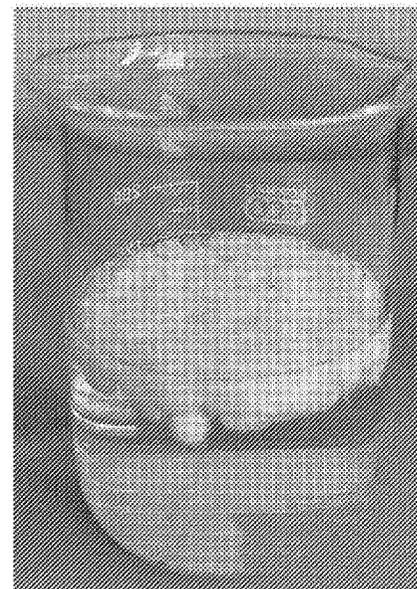
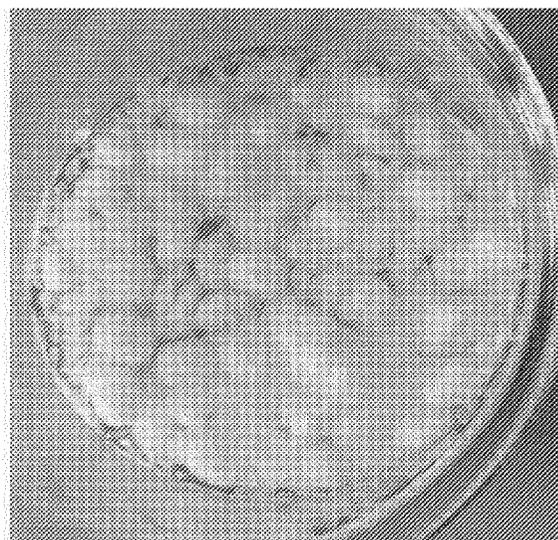
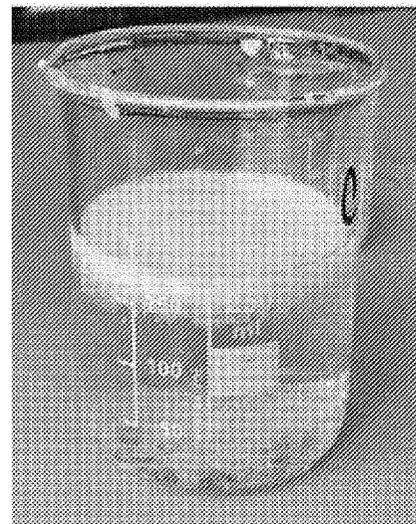
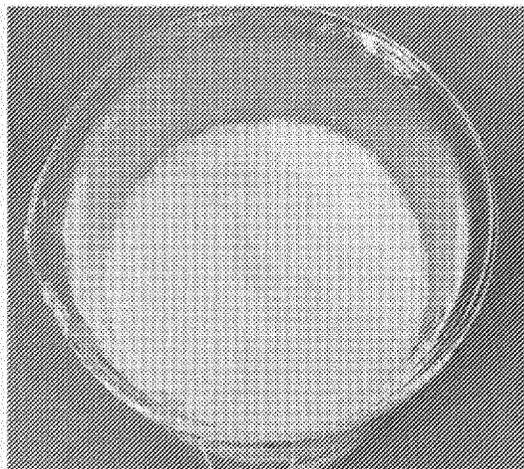
ФИГ. 8



ФИГ. 9

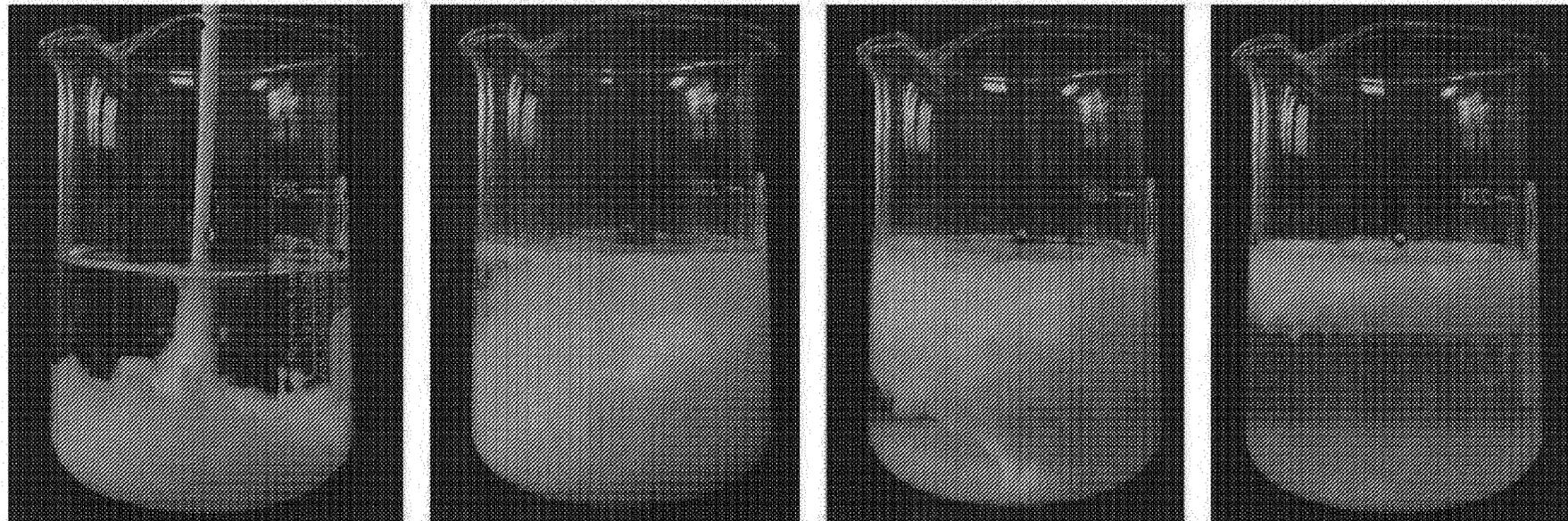


ФИГ. 10



Фиг. 11

Сукральфат:альгинат (M/G=2,5) 1:0,5 (15 мл)



t=1''

t=5''

t=20''

t=60''

ФИГ. 12