

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202490082** (13) **A2**

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

(43) Дата публикации заявки
2024.03.29

(22) Дата подачи заявки
2018.05.18

(51) Int. Cl. *A61K 9/08* (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61K 9/12 (2006.01)
A61K 31/728 (2006.01)
A61K 31/734 (2006.01)
A61P 27/00 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)

(54) **КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЭКСТРАЗОФАГЕАЛЬНЫХ СИМПТОМОВ ЖЕЛУДОЧНОГО РЕФЛЮКСА (ВАРИАНТЫ)**

(31) **102017000057635**

(32) **2017.05.26**

(33) **IT**

(62) **201992743; 2018.05.18**

(71) Заявитель:

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

(72) Изобретатель:

Меркури Лунджи (IT)

(74) Представитель:

Фелицына С.Б. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к трем вариантам фармацевтической композиции для профилактики или лечения симптомов, нарушений или эффектов, вызванных или спровоцированных гастроэзофагеальным рефлюксом и/или ларингофарингеальным рефлюксом, или восходящим потоком кислых желудочных паров из желудка в экстраэзофагеальную область, где указанная композиция содержит или состоит из: i) смеси, включающей следующие активные компоненты: (a) альгиновую кислоту или ее соль; (b) гиалуроновую кислоту или ее соль; (c) экстракт зеленого чая (*Camellia sinensis*) и/или розмариновую кислоту; и ii) по меньшей мере одного вспомогательного вещества, пригодного для фармацевтического применения. Фармацевтическая композиция может быть выполнена в форме для введения на поверхность глаза или в периокулярную область, например в форме офтальмологического раствора, в форме перорального и в форме назального спрея.

A2

202490082

202490082

A2

КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЭКСТРАЗОФАГЕАЛЬНЫХ СИМПТОМОВ ЖЕЛУДОЧНОГО РЕФЛЮКСА (ВАРИАНТЫ)

Настоящее изобретение относится к жидкой смеси или твердой смеси в порошке или гранулах, включающей или, альтернативно, состоящей из альгиновой кислоты и гиалуроновой кислоты или их соли, для использования при лечении, в частности, при терапевтическом лечении экстраэзофагеальных расстройств или симптомов, вызванных или спровоцированных гастроэзофагеальным рефлюксом (ГЭРБ) или частичным рефлюксом желудочного содержимого, таким как, например, частичный восходящий отток пепсина, соляной кислоты, желудочного сока или кислых желудочных испарений из желудка, и где указанные расстройства или симптомы проявляются в экстраэзофагеальной области.

Кроме того, настоящее изобретение относится к жидкой композиции или твердой композиции в виде порошка или гранул, которая содержит указанную жидкую или твердую смесь, включающую, или альтернативно, состоящую из альгиновой кислоты и гиалуроновой кислоты или их соли, и при необходимости, добавок или вспомогательных веществ фармацевтического или пищевого качества, для применения при лечении, в частности, при терапевтическом лечении экстраэзофагеальных расстройств или симптомов, которые проявляются в экстраэзофагеальной области, представленной глазом или глазным яблоком и/или периокулярной областью у пациентов, страдающих гастроэзофагеальным рефлюксом (ГЭРБ), или частичным рефлюксом желудочного содержимого, таким как, например, частичный восходящий отток пепсина, соляной кислоты, желудочного сока или кислых желудочных испарений из желудка.

В контексте настоящего изобретения термин «композиция» означает фармацевтическую композицию или композицию для медицинского устройства (вкратце, композицию (композиции) из настоящего изобретения).

В оториноларингологии термин «экстраэзофагеальный рефлюкс» идентифицирует феномен раздражения, вызванного контактом с желудочной кислотой, которая течет до гортани и далее. Фактически, рефлюкс очень часто проявляется только этими симптомами, а не классической и общеизвестной «изжогой» из-за ГЭРБ.

В связи с этим, возможно, было бы правильнее различать два разных нозологических объекта: классический гастроэзофагеальный рефлюкс (характеризующийся типичным симптомом жжения за грудиной) и экстраэзофагеальный рефлюкс (при котором основными симптомами являются, например, сухой кашель, дисфония, ощущение комка в горле). Последний феномен, вопреки тому, что происходит

при классическом рефлюксе, характеризуется раздражением гортани, вызванным рефлюксом желудочных кислот, которые в конечном итоге воздействуют на верхние дыхательные пути. Хотя в некоторых случаях эти два состояния могут существовать совместно, гораздо чаще этого не происходит. Пациенты с экстраэзофагеальными симптомами из-за рефлюкса, как логично ожидать, учитывая характер сообщаемых симптомов, гораздо чаще проходят отоларингологическое исследование, чем гастроэнтерологическое исследование. По этой причине ЛОР-специалисты нередко первыми диагностируют рефлюкс у субъекта, который до этого не знал о том, что он подвержен этому заболеванию. Вопреки тому, что происходит при «классическом рефлюксе», где эпизоды рефлюкса преимущественно концентрируются в течение ночи, в случае экстраэзофагеального рефлюкса было продемонстрировано, что эпизоды наблюдаются в течение всего 24-часового периода.

Гастроэзофагеальный рефлюкс является парафизиологическим состоянием или заболеванием, характеризующимся восходящим продвижением желудочного содержимого, которое включает, например, пепсин, соляную кислоту, желудочный сок и кислые желудочные испарения, от желудка до пищевода. При проглатывании пища, поступающая в организм, обычно проходит через канал, пищевод, который доставляет комочек пищи изо рта внутрь желудка; здесь сильно кислая среда позволяет переваривать пищу, абсорбция которой происходит в кишечнике.

Кардия - это анатомическая область, соединяющая пищевод и желудок, которая обычно располагается в брюшной полости на 2–4 см ниже диафрагмы. Анатомически, кардия в настоящее время считается частью желудка. В кардии имеется переход между слизистой оболочкой пищевода и желудка.

Непосредственно перед кардией волокна циркулярных мышц пищевода выполняют сфинктерное действие, в том смысле, что в состоянии покоя они остаются сокращенными, в то время как они расслабляются во время отрыжки, спуска пищи в желудок и ее возврата во время рвоты; в других фазах пищеварительных процессов, напротив, этот функциональный сфинктер должен обычно оставаться закрытым и сокращаться, чтобы предотвратить подъем желудочного содержимого желудка в пищевод и раздражение его внутренних стенок. Сфинктер, о котором мы говорим, известен как кардиальный сфинктер, гастроэзофагеальный сфинктер, нижний пищеводный сфинктер (LES) или клапан желудка.

У пациентов, страдающих от расстройств, симптомов или патологий, вызванных гастроэзофагеальным рефлюксом - ГЭРБ, имеется недостаточность кардиального сфинктера, более или менее преходящая, что делает возможным обратное продвижение

желудочного содержимого. У пациентов с ГЭРБ часть содержимого желудка поднимается от желудка к пищеводу, который не снабжен системами защиты, например, от соляной кислоты или желудочного сока, или от кислых желудочных испарений, выделяемых желудком. Желудочный сок представляет собой отделяемое, вырабатываемое внутренней слизистой оболочкой желудка и содержащее слизь, соли, воду, пищеварительные ферменты (например, пепсин) и соляную кислоту. Значение pH содержимого желудка или желудочного сока является очень низким, но, тем не менее, может варьировать, например, от 1 до 2.

Таким образом, у пациентов с ГЭРБ восходящий отток, даже в очень небольших количествах, желудочного содержимого от желудка до пищевода приводит к раздражению эпителия пищевода, которое вызывает ощущение жжения за грудиной и боль при глотании, а также к увеличению кариеса (из-за коррозии зубной эмали желудочной кислотой), рвотным позывам после приема пищи, ощущению кислотности в верхней части пищевода и в глотке (особенно часто, когда после еды человек принимает горизонтальное положение, что облегчает процесс восходящего оттока желудочного содержимого в пищевод).

Гастроэзофагеальный рефлюкс является очень распространенным явлением, иногда преходящим, а иногда и симптомом гораздо более серьезной патологии. Наиболее распространенными причинами могут быть ожирение, сахарный диабет, состояния с повышенной желудочной секрецией, беременность, курение, алкоголизм, грыжа пищевода (врожденное состояние, при котором отверстие пищевода, открывающееся из пищевода в желудок, находится в аномальном положении, что способствует восходящему оттоку содержимого желудка).

Глотка - это канал, который связывает горло с пищеводом. Она имеет мышечно-слизистую структуру и представляет собой как первый отдел пищеварительного тракта (она получает пищевой комок изо рта при глотании), так и часть верхних дыхательных путей (воздух, поступающий из носа, вводится в глотку, и из глотки вводится в гортань). Следовательно, желудочно-кишечный тракт и дыхательные пути сходятся в глотке и затем продолжают, соответственно, в пищеводе и в гортани. Глотка длиной около 15 сантиметров проходит позади носовых полостей, рта и гортани и простирается вертикально от основания черепа до шестого шейного позвонка. Глотка в целом делится на три секции: задняя часть носовых дыхательных путей (носоглотка), так называемое горло (ротоглотка) и гортанная часть (гортаноглотка). Носоглотка и ротоглотка отделены специфической частью неба: мягким небом (которое представляет расширение твердого неба). Носовые полости соединяются с глоткой посредством хоан, с ртом - перешейком

зевы (т.е. узким отверстием, которое представляет собой переход из ротовой полости в глоточную, ограниченную сверху свободным краем мягкого нёба, двумя парами складок слизистой оболочки по бокам и у основания языка), и с гортанью с помощью гортанного отверстия. Все эти сообщения осуществляются на передней стенке органа, которая, следовательно, в значительной степени кажется неполной. Существует две основные функции глотки: (i) в качестве первого отдела пищеварительного тракта глотка приводит рот в контакт с пищеводом, обеспечивая возможность прохода комка пищи посредством глотания, и (ii) как части верхних дыхательных путей, где глотка обеспечивает возможность прохождения воздуха из полости носа в гортань.

В дополнение к нарушениям в области пищевода пациенты, страдающие от гастроэзофагеального рефлюкса, могут также страдать от расстройств (дискомфорта или умеренных нарушений), симптомов (проявлений патологического состояния или даже ряда явлений, с которыми проявляется заболевание) или патологий (заболеваний) в экстраэзофагеальных областях, таких как глотка, гортань, ротоглотка, носоглотка, глаз или глазное яблоко и периокулярная область (которая расположена вокруг глаза или касается области, окружающей глаз, также включая слезный аппарат).

Расстройства или симптомы, сходные с теми, которые наблюдаются в экстраэзофагеальной области, также могут возникать у лиц, не подверженных гастроэзофагеальному рефлюксу, причем последний, как это обычно определяется, является результатом восходящего оттока, например, кислых желудочных испарений из желудка в экстраэзофагеальную область.

Рефлюкс желудочного содержимого, такой как, например, восходящий поток пепсина, соляной кислоты, кислых испарений желудка или желудочного сока и/или сока двенадцатиперстной кишки за пределы пищевода в гортань, ротоглотку и носоглотку, определяется как ларингофарингеальное расстройство или «ларингофарингеальная рефлюксная болезнь» (ЛФРБ).

Хотя «ларингофарингеальная рефлюксная болезнь» (сокращенно ЛФРБ) первоначально рассматривалась как дополнение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, в последнее время она стала рассматриваться как расстройство или патология сама по себе, особенно у субъектов детского возраста (от рождения до начала периода полового созревания, как правило, от 12 до 14 лет), поскольку в результате она способна локально вызывать патологические формы.

Слезный аппарат вместе с веками и конъюнктивой является частью защитного аппарата глаза и состоит из слезных желез и слезных протоков, включающих, например, носослезный проток.

Было высказано предположение, что желудочные кислоты присутствуют в носослезных протоках субъектов, пораженных ЛФРБ (Magliulo, G. et al. *Medical Hypotheses* 2013, 80, 129-130). Iannella, G. et al. (*Int. J. Pediatr. Otorhinolaringol.* 2015, 79, 2312-2315) обнаружили присутствие пепсина в слезном секрете у детей с ЛФРБ. Однако было обнаружено, что пепсин присутствует только у 20% детей с диагнозом ЛФРБ. Кроме того, поскольку обнаруженная концентрация была признана недостаточной для того, чтобы вызвать воспалительную активность в носослезном протоке и в конъюнктивальной прекорнеальной полости, присутствие пепсина до настоящего времени не рассматривалось как однозначно коррелирующее с общим числом эпизодов рефлюкса или его типом.

Как следствие вышесказанного, любой, кто страдает от ЛФРБ, также может быть подвержен так называемому «синдрому сухого глаза», то есть глазной патологии, состоящей в количественном уменьшении и/или качественном изменении слезной пленки, которая в основном выполняет функцию смачивания глазной поверхности. Этот синдром является одной из наиболее частых патологий в офтальмологии, и его частота высока в популяциях среднего и пожилого возраста, увеличиваясь с возрастом.

Определение «сухого глаза» относится к качественному или количественному изменению слезной пленки, которая больше не может поддерживать здоровую и защищенную переднюю поверхность глаза. Задача слез заключается в выполнении основных функций: (i) питательной: слезы позволяют обеспечить правильное потребление кислорода и питательных веществ для достаточного оборота клеток глазной поверхности; (ii) антимикробной: присутствие антител и ферментов обеспечивает мощное защитное действие против внешнего воздействия; и (iii) очищающей, смазывающей и оптической: каждый раз, когда происходят изменения в количестве/качестве слезы, в результате теряются эти конкретные характеристики, тем самым подвергая глаз большему трению (определяемому движением века) и более высокому риску инфекции.

Другим состоянием, которое может быть связано с ЛФРБ, является конъюнктивит, то есть воспаление, которое поражает конъюнктиву или мембрану, которая выстилает веко, и роговицу, белую часть глаза, порождая классическую характерную красноту глаз. Конъюнктивит может поражать как взрослых, так и детей, в том числе младенцев.

Поэтому одной целью настоящего изобретения является обеспечение смесей или составов, или препаратов, или композиций для местного, т.е. несистемного применения, которые способны лечить заболевания глаз, глазного яблока и/или периокулярной области профилактическим и/или терапевтическим образом, где указанные расстройства связаны или вызваны экстраэзофагеальным рефлюксом или ларингофарингеальным рефлюксом

или зависят от них, или, как правило, связаны с восходящим оттоком содержимого желудка или кислых испарений желудка из желудка в экстраэзофагеальную область.

Другой целью настоящего изобретения является обеспечение композиции для применения в указанном профилактическом и/или терапевтическом лечении, которая является эффективной, стабильной, простой в применении/использовании, и которая после применения не оказывает побочных эффектов; например, она не будет вызывать раздражение, жжение или липкость в глазу и/или периокулярной области.

Эти цели, а также другие, которые станут очевидными из последующего подробного описания, достигаются смесью и композицией из настоящего изобретения благодаря техническим характеристикам, заявленным в прилагаемой формуле изобретения.

Настоящее изобретение относится к композиции (С), содержащей, или альтернативно, состоящей из:

- i) смеси, которая содержит, или альтернативно, состоит из следующих соединений:
 - a) альгиновой кислоты или ее соли;
 - b) гиалуроновой кислоты или ее соли; и при необходимости,
- ii) по меньшей мере одного вспомогательного вещества или добавки, пригодной для фармацевтического применения, для использования в терапевтическом и/или профилактическом лечении расстройств и симптомов, вызванных или спровоцированными, прямо или косвенно, гастроэзофагеальным рефлюксом и/или ларингофарингеальным рефлюксом и/или в целом восходящим потоком желудочного содержимого или кислых желудочных испарений из желудка, и где указанные расстройства или симптомы проявляются в экстраэзофагеальной области, предпочтительно у пациентов, пораженных ГЭРБ.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции или композиции для медицинского устройства на основе указанной композиции (С) в жидком состоянии.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции или композиции для медицинского устройства на основе указанной композиции (С) в твердом состоянии, в водорастворимых гранулах или порошке.

Если не указано иное, указание на то, что композиция «содержит» один или несколько компонентов, означает, что в дополнение к одному или нескольким компонентам, которые конкретно указаны, могут присутствовать другие компоненты, даже если они не обязательно указаны, то есть композиция также может содержать исключительно такие компоненты; а указание на то, что композиция «состоит» из данных

компонентов, означает, что присутствие других компонентов исключено.

Композиция (С) по настоящему изобретению может применяться для лечения симптомов, расстройств, патологий или эффектов, вызванных или спровоцированных восходящим продвижением желудочного содержимого, например, пепсина или кислых желудочных испарений или желудочного сока и/или сока двенадцатиперстной кишки, из желудка в экстраэзофагеальную область, как у субъектов, пораженных ГЭРБ, так и у субъектов, не страдающих ГЭРБ.

Композиция (С) по настоящему изобретению предпочтительно предназначена для применения для лечения указанных симптомов, расстройств, патологий или эффектов, связанных с восходящим потоком содержимого желудка, например, пепсина или кислых испарений желудка или желудочного сока и/или сока двенадцатиперстной кишки, из желудка в экстраэзофагеальную область у субъектов, которые подвержены или страдают от ГЭРБ.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к композиции (С), содержащей, или альтернативно, состоящей из:

i) смеси, которая содержит, или альтернативно, состоит из следующих соединений:

a) альгиновой кислоты или ее соли;

b) гиалуроновой кислоты или ее соли; и при необходимости,

ii) по меньшей мере одного вспомогательного вещества, пригодного для фармацевтического применения,

для использования в терапевтическом и/или профилактическом лечении симптомов, расстройств, патологий или эффектов, вызванных или спровоцированных, прямо или косвенно, гастроэзофагеальным рефлюксом и/или ларингофарингеальным рефлюксом и/или восходящим оттоком желудочного содержимого, например, пепсина или кислых желудочных испарений, из желудка в экстраэзофагеальную область, а затем через носослезный проток и конъюнктивальную прекорнеальную полость в глаз и/или в периокулярную область, предпочтительно у пациентов, пораженных ГЭРБ.

Композиция (С) для применения по настоящему изобретению имеет ценное приложение для применения как у субъектов, пораженных или страдающих от ГЭРБ, так и у субъектов, которые не подвержены или не страдают от ГЭРБ, на поверхности глаза или в периокулярной области, в полости рта и в полости носа.

Настоящее изобретение относится к композиции (С) для применения при лечении, предпочтительно при терапевтическом лечении, поверхности глаза или периокулярной области, или сухого глаза.

Настоящее изобретение относится к композиции (С) для применения при лечении,

предпочтительно при терапевтическом лечении, покраснения глаз или воспаления глаз, или периокулярного воспаления.

Настоящее изобретение относится к композиции (С) для применения при лечении, предпочтительно терапевтическом лечении конъюнктивита.

Для ясности, лечение, основанное на использовании композиции согласно настоящему изобретению, заключается в нанесении композиции на глазную или периокулярную область (например, с помощью композиции в виде капель, или крема, или мази) и/или в полость рта (например, с помощью жидкой или распыляемой композиции) и в полость носа (например, с помощью композиции в форме капель или спрея).

Композиции для системного применения, такие как растворы или твердые формы для проглатывания или введения путем инъекции, выходят за рамки настоящего изобретения.

В рамках настоящего изобретения «перокулярная область» означает часть тела человека или животного, которая расположена вокруг глазной поверхности, как определено выше, то есть которая окружает глаз. В качестве неограничивающего примера, перокулярная область, как подразумевается в настоящей заявке, включает веки, ресницы, кожу периорбитальной области и все ткани, соединенные с глазной поверхностью или находящиеся вблизи неё.

В контексте настоящего изобретения термин «медицинское устройство» используется в значении согласно Итальянскому законодательному декрету № 46 от 24 февраля 1997, что соответствует определению, предоставленному Всемирной организацией здравоохранения и доступному по адресу http://www.who.int/medical_devices/full_definition/en/, т.е. этот термин обозначает вещество или другой продукт, используемые по отдельности или в комбинации, предназначенные производителем для применения людьми в целях диагностики, профилактики, мониторинга, лечения или облегчения заболевания, где продукт не достигает своего основного действия, в теле или на теле человека, для которого он предназначен, фармакологическими или иммунологическими средствами или через метаболический процесс, но способствует их функции такими средствами.

Композиция (С) согласно настоящему изобретению может быть выгодно использована также для терапевтического и/или профилактического лечения конъюнктивита как у субъектов, пораженных или страдающих от ГЭРБ, так и у субъектов, не пораженных или не страдающих от ГЭРБ, предпочтительно у субъектов, которые страдают от гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭРБ).

Предпочтительно, композиция (С) по настоящему изобретению позволяет лечить, в

терапевтических и/или профилактических целях, расстройства, симптомы и патологии, вызванные гастроэзофагеальным рефлюксом и/или ларингофарингеальным рефлюксом или восходящим оттоком желудочного содержимого или кислотных желудочных испарений из желудка в экстраэзофагеальную область, которые проявляются в глазу и/или в периокулярной области, без применения веществ стероидного типа, которые могут вызывать побочные эффекты, в том числе тяжелые, и могут усугубить расстройство вследствие гастроэзофагеального рефлюкса, в дополнение к повышению глазного давления и увеличению риска глаукомы.

Композиция (С) по настоящему изобретению предпочтительно не содержит активных ингредиентов стероидного типа.

Предпочтительно, композиция (С) по настоящему изобретению позволяет лечить, в терапевтических и/или профилактических целях, расстройства, симптомы и патологии, вызванные гастроэзофагеальным рефлюксом и/или ларингофарингеальным рефлюксом или восходящим оттоком желудочного содержимого или кислотных желудочных испарений из желудка в экстраэзофагеальную область, и которые проявляются в глазу и/или в периокулярной области, более эффективно, чем композиции предшествующего уровня техники для лечения расстройств, симптомов и патологий, которые проявляются в глазу и/или в периокулярной области.

В первом предпочтительном варианте осуществления смесь состоит из альгиновой кислоты или ее соли и гиалуроновой кислоты или ее соли, а композиция (С) по настоящему изобретению, которая содержит указанную смесь, не содержит никаких активных ингредиентов, кроме присутствующим в указанной смеси; и при необходимости, фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества и/или добавки.

В другом предпочтительном варианте осуществления композиция (С) по настоящему изобретению содержит или состоит из смеси, включающей, в дополнение к компоненту (а) альгиновой кислоте или ее соли и компоненту (b) гиалуроновой кислоте или ее соли, по меньшей мере одно другое соединение или активный ингредиент; где указанное по меньшей мере одно другое соединение или активный ингредиент предпочтительно выбраны из:

- экстракта зеленого чая (*Camellia sinensis*), предпочтительно, глицеринового экстракта зеленого чая, в количестве от 0,1 масс.% до 5 масс.%; более предпочтительно в количестве от 0,5 масс.% до 3,5 масс.%; еще более предпочтительно в количестве, составляющем от 1 масс.% до 2 масс.% по отношению к массе композиции (С); и/или

- розмариновой кислоты (3-(3,4-дигидроксифенил)-2R-{[3-(3,4-дигидроксифенил)-проп-2Е-еноил]окси}пропановой кислоты), предпочтительно в количестве от 0,01 масс.%

до 3 масс.%; более предпочтительно в количестве от 0,1 масс.% до 2 масс.%; еще более предпочтительно в количестве от 0,5 масс.% до 1 масс.% по отношению к массе композиции (С); и/или

- этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА) или ее соли, предпочтительно в количестве от 0,05 масс.% до 0,3 масс.%; более предпочтительно в количестве от 0,1 масс.% до 0,25 масс.%; еще более предпочтительно в количестве от 0,15 масс.% до 0,20 масс.% по отношению к массе композиции (С).

Альгиновая кислота (CAS № 9005-32-7) представляет собой гидрофильный коллоидный полисахарид с (средней) молекулярной массой, составляющей примерно от 50 000 Дальтон до 800 000 Дальтон; предпочтительно примерно от 100 000 Дальтон до 600 000 Дальтон; еще более предпочтительно составляющей примерно от 200 000 до 400 000, например, приблизительно до 240 000 Дальтон (единиц атомной массы), который получают из морских водорослей. В смеси и в композиции (С) согласно настоящему изобретению (а) представляет собой предпочтительно альгинатную соль, более предпочтительно альгинат магния.

Гиалуроновая кислота (CAS № 9004-61-9) представляет собой несulfатированный гликозаминогликан, имеющий неразветвленную полисахаридную цепь, полученную в результате конденсации дисахаридных звеньев, которые, в свою очередь, образованы остатками глюкуроновой кислоты и N-ацетилглюкозамина, связанных вместе, альтернативно, посредством $\beta 1 \rightarrow 4$ и $\beta 1 \rightarrow 3$ гликозидных связей. Таким образом, гиалуроновая кислота также используется в форме соли. Смесь, содержащаяся в композиции (С) по настоящему изобретению, может содержать гиалуроновую кислоту или ее соли, имеющие различное происхождение и различные диапазоны молекулярных масс, и она может быть линейной или разветвленной.

В рамках настоящего изобретения гиалуроновая кислота может быть в кислой или солевой форме, например, в виде натриевой соли.

Предпочтительно, но без ограничения, смесь, содержащаяся в указанной композиции (С) по настоящему изобретению, содержит линейную или разветвленную гиалуроновую кислоту или ее соли, например, натриевую соль, с (средней) молекулярной массой, составляющей от 200 кДа до 5000 кДа; более предпочтительно она составляет от 1000 до 3000 кДа; еще более предпочтительно она составляет от 1500 до 2000 кДа.

Композиция (С) согласно настоящему изобретению может содержать (а) и (b), и при необходимости, также другие вещества, такие как добавки и вспомогательные вещества, в различных количествах и в различных массовых соотношениях друг с другом.

В композициях (С) по настоящему изобретению: а) компонент (а) составляет от

0,05 до 5 масс.%; предпочтительно он составляет от 0,2 до 2 масс.%; еще более предпочтительно он составляет от 0,4 до 0,8 масс.% относительно общей массы композиции (С); и

в) компонент (b) составляет от 0,01 до 1 масс.%; предпочтительно он составляет от 0,05 до 0,5 масс.%; еще более предпочтительно он составляет от 0,15 до 0,30 масс.% относительно общей массы композиции (С).

Понятно, что настоящее изобретение относится к применению (a) альгиновой кислоты или ее соли и (b) гиалуроновой кислоты или ее соли при лечении симптомов и патологий, вызванных гастроэзофагеальным рефлюксом в экстраэзофагеальной области, предпочтительно в глазу и/или в периокулярной области, когда (a) и (b) вводят одновременно, то есть в смеси в одной и той же композиции, и когда (a) и (b) вводят субъекту в любом порядке в тесной последовательности по времени в двух разных композициях.

В одном варианте осуществления композиция (С) по настоящему изобретению находится в форме жидкого препарата, такого как, например, водная или масляная примочка, суспензия или глазные капли, в полутвердой форме, такой как, например, бальзам, мазь, гель или крем, или в твердой форме, такой как, например, порошок, капсула, таблетка, компресс, глазная вставка и тому подобное.

Композиция (С) по настоящему изобретению может содержать по меньшей мере одно вспомогательное вещество для фармацевтического применения или обычно используемое в медицинских устройствах, включенное среди тех, которые известны специалисту в данной области техники и могут быть использованы в офтальмологических композициях, или для местного назального или перорального применения, в жидкой, полутвердой или твердой форме.

В качестве неограничивающего примера, вспомогательные вещества, которые могут быть включены в качестве компонента (ii) в композиции (С) согласно настоящему изобретению, включают консерванты, антиоксиданты, стабилизаторы, загустители, модификаторы реологии, биоциды, красители, буферы pH и тому подобное.

В предпочтительном варианте осуществления композиция (С) по настоящему изобретению находится в форме, подходящей для глазного введения, предпочтительно в виде водной или масляной примочки, суспензии или глазных капель, бальзама, мази, геля, крема или глазной вставки.

В предпочтительном варианте осуществления композиция (С) по настоящему изобретению находится в форме, подходящей для введения в полость рта, например, в виде перорального спрея, сиропа, раствора и подобных форм, более предпочтительно в

форме перорального спрея.

В предпочтительном варианте осуществления композиция (С) по настоящему изобретению находится в форме, подходящей для введения в полость носа, например, в виде перорального спрея, капель, порошка, раствора для лаважа, изотонического раствора, аэрозоля и подобных форм, более предпочтительно в форме назального спрея.

В одном варианте осуществления композиция (С) или медицинское устройство в соответствии с настоящим изобретением находится в форме примочки, включающей борную кислоту и/или тетраборат натрия, предпочтительно, независимо друг от друга, в количестве, составляющем от 0,1 до 1 масс.% от общей массы фармацевтической композиции или медицинского устройства.

В особо предпочтительном варианте осуществления композиция в соответствии с настоящим изобретением находится в форме офтальмологического раствора (например, примочки) и содержит на 500 г композиции:

Компонент	Содержание в масс.% от общей массы	Масса (г)
Магния альгинат	0,20	1
Гиалуроновая кислота	0,15	0,75
Глицериновый экстракт зеленого чая	1,00	5
и при необходимости, вспомогательные вещества:		
Натрия тетраборат	0,20	1
Борная кислота	0,70	3,5
Натрия хлорид	0,24	1,2
Вода	97,51	487,55

В особо предпочтительном варианте осуществления композиция по настоящему изобретению находится в форме назального спрея и включает на 200 г композиции:

Компонент	Содержание в масс.% от общей массы	Масса (г)
Магния альгинат	0,20	0,4
Гиалуроновая кислота	0,10	0,2
Глицериновый экстракт зеленого чая	1,00	2
и при необходимости, вспомогательные вещества, такие как:		
Натрия фосфат двузамещенный	0,40	0,80
Натрия фосфат однозамещенный	0,15	0,3
Натрия хлорид	0,38	0,76
ЭДТА	0,10	0,2
Microglicin 50	0,10	0,2
Вода	97,57	195,14

В особо предпочтительном варианте осуществления композиция по настоящему изобретению находится в форме перорального спрея и содержит на 900 г композиции:

Компонент	Содержание в масс.% от общей массы	Масса (г)
Магния альгинат	0,20	1,8
Гиалуроновая кислота	0,10	0,9
Глицериновый экстракт зеленого чая	1,00	9
и при необходимости, вспомогательные вещества, такие как:		

Натрия бензоат	0,20	1,8
Калия сорбат	0,20	1,8
Калия гидроксид	0,022	0,2
ЭДТА	0,10	0,2
Натуральный ароматизатор	0,15	1,35
Вода	93,03	837,25

Экспериментальный раздел

Следующие примеры обеспечивают практические варианты осуществления изобретения без намерения ограничивать объект или его объем.

Композиция 1. Офтальмологический раствор (примочка), который содержит в расчете на 500 г композиции:

Компонент	Содержание в масс.% от общей массы	Масса (г)
Магния альгинат	0,20	1
Гиалуроновая кислота	0,15	0,75
Глицериновый экстракт зеленого чая	1,00	5
и при необходимости, вспомогательные вещества, такие как:		
Натрия тетраборат	0,20	1
Борная кислота	0,70	3,5
Натрия хлорид	0,24	1,2
Вода	97,51	487,55

Композиция 2. Назальный спрей, который содержит в расчете на 200 г композиции:

Компонент	Содержание в масс.% от общей массы	Масса (г)
Магния альгинат	0,20	0,4
Гиалуроновая кислота	0,10	0,2
Глицериновый экстракт зеленого чая	1,00	2
и при необходимости, вспомогательные вещества, такие как:		
Натрия фосфат двузамещенный	0,40	0,8
Натрия фосфат однозамещенный	0,15	0,30
Натрия хлорид	0,38	0,76
ЭДТА	0,10	0,2
Microglicin 50	0,10	0,2
Вода	97,57	195,14

Композиция 3. Пероральный спрей, который содержит в расчете на 900 г композиции:

Компонент	Содержание в масс.% от общей массы	Масса (г)
Магния альгинат	0,20	1,8
Гиалуроновая кислота	0,10	0,9
Глицериновый экстракт зеленого чая	1,00	9
и при необходимости, вспомогательные вещества, такие как:		
Натрия бензоат	0,20	1,8
Калия сорбат	0,20	1,8
Калия гидроксид	0,022	0,2
ЭДТА	0,10	0,2
Натуральный ароматизатор	0,15	1,35
Вода	93,03	837,25

Предпочтительные варианты осуществления FRn настоящего изобретения изложены ниже:

FR1. Композиция, содержащая или, альтернативно, состоящая из:

i) смеси, включающей следующие компоненты:

a) альгиновую кислоту или ее соль;

b) гиалуроновую кислоту или ее соль; и при необходимости

ii) по меньшей мере одно вспомогательное вещество, пригодное для фармацевтического применения, для использования при лечении симптомов, расстройств или эффектов, вызванных или спровоцированных гастроэзофагеальным рефлюксом или ларингофарингеальным рефлюксом или восходящим оттоком кислых желудочных испарений из желудка в экстраэзофагеальную область, предпочтительно у пациентов, страдающих ГЭРБ.

FR2. Композиция для применения по FR1, где указанная композиция предназначена для применения как субъектам, пораженным или страдающим от ГЭРБ, так и субъектам, не подверженным или не страдающим от ГЭРБ, на поверхности глаза или в периокулярной области, полости рта и носовой полости.

FR3. Композиция для применения в соответствии с FR1 или FR2, где указанная композиция предназначена для применения при лечении, предпочтительно терапевтическом лечении поверхности глаза или периокулярной области, или сухого глаза.

FR4. Композиция для применения по FR3, где указанная композиция предназначена для применения при лечении, предпочтительно при терапевтическом лечении покраснения глаз или воспаления глаз, или периокулярного воспаления.

FR5. Композиция для применения по FR3, где указанная композиция предназначена для применения при лечении, предпочтительно терапевтическом лечении конъюнктивита и состояния конъюнктивы.

FR6. Композиция для применения в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления FR1-FR5, где в указанной композиции:

a) компонент (a) составляет от 0,05 до 5 масс.%; предпочтительно составляет от 0,2 до 2 масс.%; еще более предпочтительно составляет от 0,4 до 0,8 масс.% относительно общей массы композиции; и

b) компонент (b) составляет от 0,01 до 1 масс.%; предпочтительно составляет от 0,05 до 0,5 масс.%; еще более предпочтительно составляет от 0,15 до 0,30 масс.% относительно общей массы композиции.

FR7. Композиция для применения в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления FR1-FR6, где указанный компонент (a) представляет собой альгиновую кислоту; предпочтительно являющуюся альгиновой кислотой (CAS № 9005-

32-7), и имеющей (среднюю) молекулярную массу примерно от 50 000 Дальтон до 800 000 Дальтон; предпочтительно примерно от 100 000 Дальтон до 600 000 Дальтон; еще более предпочтительно примерно от 200 000 до 400 000 Дальтон, например, приблизительно до 240 000 Дальтон (единицы атомной массы), и полученную из морских водорослей; указанный компонент (а) предпочтительно представляет собой альгинатную соль, более предпочтительно альгинат магния.

FR8. Композиция для применения в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления FR1-FR7, где указанный компонент (b) представляет собой линейную или разветвленную гиалуроновую кислоту со (средней) молекулярной массой, составляющей от 200 до 5000 кДа; более предпочтительно составляющей от 1000 до 3000 кДа; еще более предпочтительно составляющей от 1500 до 2000 кДа; указанный компонент (b) предпочтительно представляет собой гиалуронатную соль, более предпочтительно натриевую соль.

FR9. Композиция для применения в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления FR1-FR8, где указанная композиция содержит, в дополнение к компоненту (а) альгиновой кислоты или ее соли и компоненту (b) гиалуроновой кислоте или ее соли, по меньшей мере одно другое соединение или активный ингредиент; где указанное по меньшей мере одно другое соединение или активный ингредиент предпочтительно выбраны из:

- экстракта зеленого чая (*Camellia sinensis*), предпочтительно, глицеринового экстракта зеленого чая в количестве от 0,1 масс.% до 5 масс.%; более предпочтительно в количестве от 0,5 масс.% до 3,5 масс.%; еще более предпочтительно в количестве, составляющем от 1 масс.% до 2 масс.% по отношению к массе композиции (С) и/или;

- розмариновой кислоты (3-(3,4-дигидроксифенил)-2R-{[3-(3,4-дигидроксифенил)-проп-2Е-еноил]окси}пропановой кислоты), предпочтительно в количестве от 0,01 масс.% до 3 масс.%; более предпочтительно в количестве от 0,1 масс.% до 2 масс.%; еще более предпочтительно в количестве от 0,5 масс.% до 1 масс.% по отношению к массе композиции (С); и/или

- этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА) или ее соли, предпочтительно в количестве от 0,05 масс.% до 0,3 масс.%; более предпочтительно в количестве от 0,1 масс.% до 0,25 масс.%; еще более предпочтительно в количестве от 0,15 масс.% до 0,20 масс.% относительно массы композиции (С).

FR10. Композиция для применения в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления FR1-FR9, где указанная композиция находится:

- в жидкой форме; предпочтительно она представляет собой водную или масляную

примочку, суспензию или глазные капли;

- в полутвердой форме; предпочтительно она представляет собой бальзам, мазь, гель или крем;

- в твердой водорастворимой форме; предпочтительно она представляет собой порошок, капсулу или таблетку.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция в форме для введения на поверхность глаза или в периокулярную область для профилактики или лечения симптомов, нарушений или эффектов, вызванных или спровоцированных гастроэзофагеальным рефлюксом и/или ларингофарингеальным рефлюксом, или восходящим потоком кислых желудочных паров из желудка в экстраэзофагеальную область, где указанная композиция, содержит или состоит из:

i) смеси, включающей следующие активные компоненты:

(a) альгиновую кислоту или ее соль;

(b) гиалуроновую кислоту или ее соль;

(c) экстракт зеленого чая (*Camellia sinensis*) и/или розмариновую кислоту; и

ii) по меньшей мере одного вспомогательного вещества, пригодного для фармацевтического применения.

2. Фармацевтическая композиция в форме перорального спрея для профилактики или лечения симптомов, нарушений или эффектов, вызванных или спровоцированных гастроэзофагеальным рефлюксом и/или ларингофарингеальным рефлюксом, или восходящим потоком кислых желудочных паров из желудка в экстраэзофагеальную область, где указанная композиция, содержит или состоит из:

i) смеси, включающей следующие активные компоненты:

(a) альгиновую кислоту или ее соль;

(b) гиалуроновую кислоту или ее соль;

(c) экстракт зеленого чая (*Camellia sinensis*) и/или розмариновую кислоту; и

ii) по меньшей мере одного вспомогательного вещества, пригодного для фармацевтического применения.

3. Фармацевтическая композиция в форме назального спрея для профилактики или лечения симптомов, нарушений или эффектов, вызванных или спровоцированных гастроэзофагеальным рефлюксом и/или ларингофарингеальным рефлюксом, или восходящим потоком кислых желудочных паров из желудка в экстраэзофагеальную область, где указанная композиция, содержит или состоит из:

i) смеси, включающей следующие активные компоненты:

(a) альгиновую кислоту или ее соль;

(b) гиалуроновую кислоту или ее соль;

(c) экстракт зеленого чая (*Camellia sinensis*) и/или розмариновую кислоту; и

ii) по меньшей мере одного вспомогательного вещества, пригодного для фармацевтического применения.

4. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-3, которая предназначена для лечения симптомов, расстройств или эффектов, вызванных или спровоцированных гастроэзофагеальным рефлюксом, у пациентов, страдающих ГЭРБ.

5. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-3, где указанное введение проводится как у субъектов, подверженных или страдающих от ГЭРБ, так и у субъектов, которые не подвержены или не страдают от ГЭРБ.

6. Фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, в которой:

компонент (а) составляет от 0,05% до 5 масс.% относительно общей массы композиции; и

компонент (b) составляет от 0,01% до 1 масс.% относительно общей массы композиции.

7. Фармацевтическая композиция по п. 6, в которой:

компонент (а) составляет от 0,4% до 0,8% по массе по отношению к общей массе композиции, и

компонент (b) составляет от 0,15% до 0,30% по массе по отношению к общей массе композиции.

8. Фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, в которой указанный компонент (а) представляет собой альгиновую кислоту; и имеющей среднюю молекулярную массу от 50 000 Дальтон до 800 000 Дальтон.

9. Фармацевтическая композиция по п. 8, в которой указанная средняя молекулярная масса альгиновой кислоты составляет от 100000 до 600000 Дальтон.

10. Фармацевтическая композиция по п. 9, в которой указанная средняя молекулярная масса составляет альгиновой кислоты от 200000 Дальтон до 400000 Дальтон.

11. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-7, в которой указанный компонент (а) получен из морских водорослей и представляет собой альгинат магния.

12. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-7, в которой указанный компонент (b) представляет собой линейную или разветвленную гиалуроновую кислоту со средней молекулярной массой, составляющей от 200 кДа до 5000 кДа.

13. Фармацевтическая композиция по п. 12, в которой указанная средняя молекулярная масса гиалуроновой кислоты составляет от 1000 до 3000 кДа.

14. Фармацевтическая композиция по п. 13, в которой указанная средняя молекулярная масса гиалуроновой кислоты составляет от 1500 до 2000 кДа.

15. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-7, в которой указанный

компонент (b) представляет собой соль гиалуроната натрия.

16. Фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, в которой активный компонент (с) представляет собой:

- глицериновый экстракт зеленого чая *Camellia sinensis* в количестве от 0,1 масс.% до 5 масс.% по отношению к массе композиции, и/или

- розмариновую кислоту(3-(3,4-дигидроксифенил)-2R-{[3-(3,4-дигидроксифенил)-проп-2Е-еноил]окси}пропановой кислоты) в количестве от 0,01 масс.% до 3 масс.% по отношению к массе композиции,

а вспомогательное вещество представляет собой этилендиаминтетрауксусную кислоту (ЭДТА) или её соль в количестве от 0,05 масс.% до 0,3 масс.% по отношению к массе композиции.

17. Фармацевтическая композиция по п. 16, в которой:

- указанный глицериновый экстракт зеленого чая *Camellia sinensis* содержится в количестве от 0,5 до 3,5 масс.% по отношению к массе композиции, и/или

- указанная розмариновая кислота (3-(3,4-дигидроксифенил)-2R-{[3-(3,4-дигидроксифенил)-проп-2Е-еноил]окси}пропановая кислота) содержится в количестве от 0,1% до 2 масс.% по отношению к массе композиции, а

- указанная EDTA или ее соль находится в количестве от 0,1% до 0,25 масс.% по отношению к массе композиции.

18. Фармацевтическая композиция по п. 17, в которой:

- указанный глицериновый экстракт зеленого чая *Camellia sinensis* содержится в количестве от 1% до 2 масс.% по отношению к массе композиции, и/или

- указанная розмариновая кислота (3-(3,4-дигидроксифенил)-2R-{[3-(3,4-дигидроксифенил)- проп-2Е-еноил]окси}пропановая кислота) содержится в количестве от 0,5% до 1 масс.% по отношению к массе композиции, а

- указанная ЭДТА или ее соль находится в количестве от 0,15% до 0,20 масс.% по отношению к массе композиции.