



(51) МПК
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: **2010141356/15, 26.02.2009**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
26.02.2009

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
10.03.2008 EP 08290223.0

(43) Дата публикации заявки: **20.04.2012** Бюл. № 11

(45) Опубликовано: **10.11.2013** Бюл. № 31

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **US 3720762 A, 13.03.1973. US 20080038370 A1, 14.02.2008. Bai YF, Xu H. "Protective action of piperine against experimental gastric ulcer.", Acta Pharmacol Sin. 2000 Apr; 21(4):357-9. RU 2301662 C2, 27.06.2007.**

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: **11.10.2010**

(86) Заявка РСТ:
EP 2009/001353 (26.02.2009)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2009/112156 (17.09.2009)

Адрес для переписки:

105064, Москва, а/я 88, "Патентные поверенные Квашнин, Сапельников и партнеры"

(72) Автор(ы):

КАБАРАДЖЯН Катрин (FR)

(73) Патентообладатель(и):

БАЙЕР КОНЗЮМЕР КЕР АГ (CH)

(54) ПРИЯТНАЯ НА ВКУС ТВЕРДАЯ КОМПОЗИЦИЯ, ВКЛЮЧАЮЩАЯ НЕЙТРАЛИЗАТОР КИСЛОТНОСТИ И СТИМУЛЯТОР СЛЮНООТДЕЛЕНИЯ

(57) Реферат:

Изобретение относится к фармацевтической промышленности и представляет собой приятную на вкус твердую композицию, предназначенную для лечения или профилактики желудочных расстройств или таких заболеваний, как кислотное нарушение пищеварения, изжога, повышенная кислотность или гастрит, включающую по крайней мере один нейтрализатор кислотности

и нейтральный стимулятор слюноотделения, причем нейтрализатор кислотности выбран из гидротальцита, карбоната кальция, гидроксида магния, оксида магния, карбоната магния, бикарбоната натрия или их смесей, а нейтральный стимулятор слюноотделения выбран из пеллиторинов. Изобретение обеспечивает создание приятного вкуса и отсутствие ощущения мела во рту или на зубах. 2 н. и 6 з.п. ф-лы, 6 пр.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: **2010141356/15, 26.02.2009**

(24) Effective date for property rights:
26.02.2009

Priority:

(30) Convention priority:
10.03.2008 EP 08290223.0

(43) Application published: **20.04.2012 Bull. 11**

(45) Date of publication: **10.11.2013 Bull. 31**

(85) Commencement of national phase: **11.10.2010**

(86) PCT application:
EP 2009/001353 (26.02.2009)

(87) PCT publication:
WO 2009/112156 (17.09.2009)

Mail address:

**105064, Moskva, a/ja 88, "Patentnye poverennye
Kvashnin, Sapel'nikov i partnery"**

(72) Inventor(s):

KABARADZhJaN Katrin (FR)

(73) Proprietor(s):

BAJER KONZJuMER KER AG (CH)

**(54) NICE TO TASTE SOLID COMPOSITION CONTAINING DE-ACIDIFIER AND SALIVATION
STIMULATOR**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention refers to pharmaceutical industry, and represents a nice to taste solid composition for treating or preventing gastric distresses or such diseases, as acid indigestion, epigastric burning, or gastritis, containing at least one de-acidifier and neutral salivation stimulator, with the neutral salivation stimulator specified in

hydrotalcite, calcium carbonate, magnesium hydroxide, magnesium oxide, magnesium carbonate, sodium bicarbonate or mixtures thereof, and the neutral salivation stimulator is specified in Pellitorine.

EFFECT: invention provides nice taste, no taste of chalk in the mouth or teeth.

8 cl, 6 ex

R U 2 4 9 7 5 0 3 C 2

R U 2 4 9 7 5 0 3 C 2

Настоящее изобретение относится к твердой композиции, в состав которой входят по крайней мере один нейтрализатор кислотности и по крайней мере один нейтральный стимулятор слюноотделения, к способу ее получения и к ее применению для лечения и/или для профилактики желудочных расстройств.

В общем случае стимуляторы слюноотделения используют в пищевых продуктах, в области гигиены полости рта или в составе вкусовых смесей или же для воздействия на ткани в носовой и в ротовой полости. Известны различные классы стимуляторов слюноотделения, к ним относятся, например, ненасыщенные алканамиды, алкалоиды или стимулирующие слюноотделение пептиды. Примером служит транс-пеллторин, представляющий собой (2E,4E)-N-(2-метилпропил)дека-2,4-диенамид, который используют в качестве стимулирующего слюноотделение и ароматического вещества в продуктах питания, в области гигиены полости рта или во вкусовых составах (WO 2004/043906). Его используют также в композициях для лечения сухости рта (WO 2007/046890).

Описано применение нейтрализаторов кислотности, например, гидроксида алюминия, гидроксида магния, карбоната кальция, карбоната магния или гидротальцита, для быстрого устранения обусловленных избытком кислоты в желудочном соке симптомов путем нейтрализации кислоты. Они могут найти применение для лечения изжоги, гастрита и других желудочных расстройств.

Известны различные типы композиций, содержащих нейтрализаторы кислотности, например, таблетки, жевательные таблетки, гранулы, жидкости, суспензии, капсулы и т.д. Многие известные твердые композиции нейтрализаторов кислотности распадаются непосредственно во рту или образуют при жевании суспензию для того, что обеспечить быстрое облегчение от изжоги. Быстрая дезинтеграция может быть достигнута при жевании твердой композиции и/или путем прибавления специальных разрыхлителей. Однако твердые композиции нейтрализаторов кислотности при дезинтеграции в полости рта или при жевании чаще всего создают во рту или на зубах ощущение присутствия мела.

Неожиданно оказалось, что соответствующая настоящему изобретению композиция имеет приятный вкус и не создает ощущение мела во рту или на зубах. Соответствующая изобретению композиция очень быстро распадается в слюне и ее можно просто проглатывать, даже не запивая водой. Благодаря этому, соответствующая настоящему изобретению композиция действует быстрее по сравнению с аналогичными композициями без стимулятора слюноотделения и имеет гораздо более приятный вкус.

Объектом настоящего изобретения является твердая композиция, включающая по крайней мере один нейтрализатор кислотности и по крайней мере один нейтральный стимулятор слюноотделения.

Нейтрализаторы кислотности широко известны, в их число наряду с другими входят гидроксид магния, карбонат магния, оксид магния, карбонат кальция, гидроксид алюминия, карбонат алюминия, фосфат алюминия, бикарбонат алюминия, натриевая и дигидроксиалюминиевая соль угольной кислоты, глицинат алюминия и магния, ацетат дигидроксиалюминия, дигидроксиалюминиевая соль аминокислоты, алюминат висмута, карбонат висмута, неполный карбонат висмута, неполный галлат висмута, неполный нитрат висмута, фосфат кальция, гидратированный алюминат магния, алюмосиликаты магния, глицинат магния, трисиликат магния, бикарбонат натрия, гидротальцит и их смеси. Предпочтение отдается гидротальциту, карбонату кальция, гидроксиду магния, оксиду магния,

карбонату магния, бикарбонату натрия и их смесям. В частности, в качестве нейтрализатора кислотности используют смесь карбоната кальция, гидроксида магния и карбоната магния.

В качестве нейтрализатора кислотности может быть также использован так называемый основной или тяжелый карбонат магния; это понятие, используемое в Европейской Фармакопее, относится к смеси карбоната магния и гидроксида магния.

Стимуляторы слюноотделения широко известны, в их число входят некоторые ненасыщенные алканамиды, например, пеллиторины, спилантолы, а также фенилалканоны, например, шогаолы, джинджеролы, зинджероны, такие алкалоиды, как, например, пилокарпин, и стимулирующие слюноотделение пептиды, например, вещество Р, тахикинины или же физалаемины, а также другие, например, бетанехолхлорид, аффинин, капсаицин, дигидрокапсаицин, нордигидрокапсаицин, гомокапсаицин, гомодигидрокапсаицин, пиперин, хавицин, парадол, сааншоолы (Saanshool-I, Saanshool-II) или саншоамид или ацетат простого ванилилбутилового эфира, ванилиламид нонановой кислоты, 4-(1-ментоксиметил)-2-фенил-1,3-диоксолан, 4-(1-ментоксиметил)-2-(3',4'-дигидроксифенил)-1,3-диоксолан, 4-(1-ментоксиметил)-2-(2'-гидрокси-3'-метоксифенил)-1,3-диоксолан, 4-(1-ментоксиметил)-2-(4'-метоксифенил)-1,3-диоксолан, 4-(1-ментоксиметил)-2-(3',4'-метилendioксифенил)-1,3-диоксолан, 4-(1-ментоксиметил)-2-(3'-метокси-4'-гидроксифенил)-1,3-диоксолан, описанные, например, в заявке на патент США №2003464149 А или в WO 2007004740 А1, при этом оба эти источника включены в данные материалы в качестве ссылки, н-бутиловый эфир ванилилового спирта, н-пропиловый эфир ванилилового спирта, изопропиловый эфир ванилилового спирта, изобутиловый эфир ванилилового спирта, н-амиловый эфир ванилилового спирта, изоамиловый эфир ванилилового спирта, н-гексильный эфир ванилилового спирта, метильный эфир ванилилового спирта, этиловый эфир ванилилового спирта, коричневое масло, коричневый альдегид и его фосфатные производные, представленные в заявке на патент США №20030215532 А1, которая включена в данные материалы в качестве ссылки, ванилин-1, 2-пропилен-гликолевый ацеталь ванилина-1, 2-бутиленгликолевый ацеталь ванилина-1, 2-пентиленгликолевый ацеталь ванилина-1, 2-гексиленгликолевый ацеталь ванилина-1, 2-гептиленгликолевый ацеталь ванилина-1, 2-октиленгликолевый ацеталь ванилина-1, 2-нониленгликолевый ацеталь ванилина-1, 2-дециленгликолевый ацеталь ванилина-1, 2-ундециленгликолевый ацеталь ванилина-1, метоксиглицериновый ацеталь ванилина-1, этоксиглицериновый ацеталь ванилина-1, пропоксиглицериновый ацеталь ванилина-1, бутоксиглицериновый ацеталь ванилина-1, пентоксиглицериновый ацеталь ванилина-1, гексоксиглицериновый ацеталь ванилина-1, (2-этил)гексил-оксиглицериновый ацеталь ванилина-1, гептилоксиглицериновый ацеталь ванилина-1, октилоксиглицериновый ацеталь ванилина-1, описанные в WO 2007/004740 А1, которая включена в данные материалы в качестве ссылки, такие алк-2-ен-4-инамиды как, например, (2E)-N-(2-метилпропил)дец-2-ен-4-инамид, (2E)-N-(2-метилбутил)дец-2-ен-4-инамид, (2E)-1-(пиперидин-1-ил)дец-2-ен-4-ин-1-он, (2E)-1-(пирролидин-1-ил)дец-2-ен-4-ин-1-он и их (2Z)-изомеры, а также при наличии асимметрических атомов углерода их энантиомеры, кроме того, смеси по крайней мере двух соединений, представленных в заявке на патент ФРГ №102006006123 А1, которая включена в данные материалы в качестве ссылки, при этом предпочтение отдается пеллиторинам или спилантолам, а особое предпочтение отдается транс-пепторину или спилантолу.

Стимуляторы слюноотделения могут вызывать ощущение тепла или холода на

мембранах слизистой оболочки и прилегающей кожи.

Стимуляторы слюноотделения, которые не вызывают ни определенного ощущения тепла, ни определенного ощущения холода, но создают щекочущее ощущение или покалывание, называют нейтральными. Примерами нейтральных стимуляторов слюноотделения служат спилантолы и пеллиторины, при этом спилантолы представляют собой активные ингредиенты бальзама Джамбу и бразильского кресса (род *Spilanthes*), а пеллиторины представляют собой активные ингредиенты корня анацикла лекарственного (рода *Anacardium*), то есть N-(2-метилпропил)амиды, выбираемые из группы, состоящей из производных декановой кислоты, 2E-деценной кислоты, 2E,4Z-дека-2,4-диеновой кислоты, 2Z,4E-дека-2,4-диеновой кислоты, 2E,4Z,7Z-дека-2,4,7-триеновой кислоты, 3Z,5E-дека-3,5-диеновой кислоты и 3Z,5E,7Z-дека-3,5,7-триеновой кислоты, например, это транс-пеллиторин - ((2E,4E)-N-(2-метилпропил)дека-2,4-диенамид) и цис-пеллиторин - ((2E,4Z)-N-(2-метилпропил)дека-2,4-диенамид). Другими нейтральными стимуляторами слюноотделения являются такие алк-2-ен-4-инамиды, как, например, (2E)-N-(2-метилпропил)дец-2-ен-4-инамид, (2E)-N-(2-метилбутил)дец-2-ен-4-инамид, (2E)-1-(пиперидин-1-ил)дец-2-ен-4-ин-1-он, (2E)-1-(пирролидин-1-ил)дец-2-ен-4-ин-1-он и их (2Z)-изомеры, а в случае наличия асимметрических атомов углерода - их энантиомеры, а также смеси не менее двух соединений, представленных в заявке на патент ФРГ №102006006123 A1, сааншоол-I, сааншоол-II и саншоамиды в качестве активных ингредиентов экстракта японского перца (*Zanthoxylum piperitum*) и хавицин с пиперином в качестве активных ингредиентов экстракта черного перца (*piper nigrum*).

В предпочтительном варианте соответствующей изобретению композиции в ее состав входит по крайней мере один нейтральный стимулятор слюноотделения.

В предпочтительном варианте реализации изобретения нейтральным стимулятором слюноотделения является транс-пеллиторин. Целесообразно, когда транс-пеллиторин используют в сочетании с не менее чем одним дополнительным N-(2-метилпропил)-амидом, выбираемым из группы, состоящей из декановой кислоты, 2E-деценной кислоты, 2E,4Z-дека-2,4-диеновой кислоты, 2Z,4E-дека-2,4-диеновой кислоты, 2E,4Z,7Z-дека-2,4,7-триеновой кислоты, 3Z,5E-дека-3,5-диеновой кислоты и 3Z,5E,7Z-дека-3,5,7-триеновой кислоты. Предпочтение отдается смеси транс-пеллиторина и цис-пеллиторина, (2E,4Z)-N-(2-метилпропил)дека-2,4-диенамиду, в предпочтительном случае при соотношении масс (80:20).

В другом варианте реализации изобретения по крайней мере один нейтральный стимулятор слюноотделения может включать такой растительный или травяной экстракт, известный в общем случае специалисту в данной области или описанный в заявке на патент США №20070190090 A1 или в WO 2007/004740 A1, содержание которых входит в данные материалы в качестве ссылки, как, например, экстракт салатного растения спилантес (родов *Spilanthes*, в частности, *Spilanthes acmella* Murr. и *Spilanthes oleracea* L.), яборанди (родов *Pilocarpus*, в частности, *Pilocarpus jaborandi*), кровяного корня (видов *Sansumaria*, в частности, *Sansumaria canadensis*), фиалкового корня (видов *Iris*, в частности, *Iris versicolor*), кайенского перца (видов *Capsicum*, в частности, *Capsicum minimum* или *Capsicum frutescens*), василька (видов *Centaureum*, в частности, *Centaureum erythraea*), горечавки (видов *Gentiana*, в частности, *Gentiana lutea*), имбиря (видов *Zingiber*, в частности, *Zingiber officinale* pricy ash), японского перца (видов *Zanthoxylum*, в частности, *Zanthoxylum americanum* или *Zanthoxylum piperitum*), сенегги (видов *Polygala*, в частности, *Polygala senega*), черного перца (видов *Piper*, в частности, *nigrum*), солодки (*Glycyrrhiza glabra*), золотого корня (*Heliopsis longipes*).

(Compositae)) эхинацеи (видов *Echinacea*, в частности, *ригригеа*), святой травы (*Eriodictyon glutinosum*), восковицы пенсильванской (видов *Myrica*), женьшеня (*Panax ginseng*), кавы (*Piper methysticum*) или кудзу (*Pueraria lobata*), горца или водяного перца (видов *Polygonum*, в частности, *Polygonum hydroper*), лука или чеснока (видов *Allium*), редиса (видов *Raphanus*), хрена обыкновенного (*Armoracia rusticana*) или японского хрена (*Wasabia japonica* или *Cochlearia wasabi*), горчицы (*Brassica species*}, в частности, черной горчицы (*Brassica nigra*), коричневой горчицы (*Brassica juncea*) или же белой или желтой горчицы (видов *Sinapis*, в частности, *Sinapis arvensis* и *Sinapis alba*), корня римской ромашки (видов *Anacyclus*, в частности, *Anacyclus pyrethrum* L), анациклуса аптечного (*Anacyclus officinalis*, Hayne), гвинейского перца (видов *Aframomum*, в частности, *Aframomum melegueia*), розового перца (*Schinus leberthifolius* Raddi) или галангала (песочный имбирь или тайский имбирь) (*Kaempferia galanga* или *Alpinia galanga*).

В альтернативном случае к композиции могут быть добавлены высушенные или высушенные лиофильной сушкой и измельченные части растений в количестве, которое легко определяется специалистом в данной области.

Многие из представленных выше стимуляторов слюноотделения создают ощущение жара или тепла во рту, например, это ванилин-1, 2-пропиленгликолевый ацеталь ванилина-1, 2-бутиленгликолевый ацеталь ванилина-1, 2-пентиленгликолевый ацеталь ванилина-1, 2-гексиленгликолевый ацеталь ванилина-1, 2-гептиленгликолевый ацеталь ванилина-1, 2-октиленгликолевый ацеталь ванилина-1, 2-нониленгликолевый ацеталь ванилина-1, 2-дециленгликолевый ацеталь ванилина-1, 2-ундециленгликолевый ацеталь ванилина-1, метоксиглицериновый ацеталь ванилина-1, этоксиглицериновый ацеталь ванилина-1, пропоксиглицериновый ацеталь ванилина-1, бутоксиглицериновый ацеталь ванилина-1, пентоксиглицериновый ацеталь ванилина-1, гексилксиглицериновый ацеталь ванилина-1, (2-этил)-гексилксиглицериновый ацеталь ванилина-1, гептилоксиглицериновый ацеталь ванилина-1 и октилоксиглицериновый ацеталь ванилина-1, описанные в WO 2007/004740 A1, которая включена в данные материалы в качестве ссылки, ацетат ванилил-бутилового простого эфира, ванилиламид нониловой кислоты, н-бутиловый простой эфир ванилилового спирта, н-пропиловый простой эфир ванилилового спирта, изопропиловый простой эфир ванилилового спирта, изобутиловый простой эфир ванилилового спирта, н-амиловый простой эфир ванилилового спирта, изоамиловый простой эфир ванилилового спирта, н-гексиловый простой эфир ванилилового спирта, метиловый простой эфир ванилилового спирта, этиловый простой эфир ванилилового спирта, коричное масло, коричный альдегид и их фосфатные производные, описанные в заявке на патент США №20030215532A1, 4-(1-ментоксиметил)-2-фенил-1,3-диоксолан, 4-(1-ментоксиметил)-2-(3',4'-дигидрокси-фенил)-1,3-диоксолан, 4-(1-ментоксиметил)-2-(2'-гидрокси-3'-метоксифенил)-1,3-диоксолан, 4-(1-ментоксиметил)-2-(4'-метоксифенил)-1,3-диоксолан, 4-(1-ментоксиметил)-2-(3',4'-метилендиоксифенил)-1,3-диоксолан, 4-(1-ментоксиметил)-2-(3'-метокси-4'-гидроксифенил)-1,3-диоксолан, описанные, например, в патенте США №5545424, в заявке на патент США №2003464149A или в WO 2007004740 A1, при этом все они включены в данные материалы в качестве ссылок, а также растения или растительные экстракты, содержащие любое из этих соединений. Положительный результат может достигаться при смешивании их с не менее чем одним стимулятором слюноотделения, создающим ощущение холодка, например, с N-замещенными n-ментан-3-карбоксамидами с линейными заместителями и с ациклическими третичными

или вторичными карбоксамидными группами, 3-1-ментоксипропан-1,2-диолом, описанными в WO 97/06695, содержание которой включено в данные материалы в качестве ссылки, или же с ментолом, ментоном, камфорой, пулеголом, изопулеголом, цинеолом, с мятным маслом, маслом мяты перечной, маслом мяты колосковой, с эвкалиптовым маслом, с 3-1-ментокси-пропан-1,2 диолом, с N-алкил-п-ментан-3-карбоксамидом, 3-1-ментокси-2-метилпропан-1,2-диолом, п-ментан-3,8-диолом, 2-1-ментоксиэтан-1-олом, 3-1-ментоксипропан-1-олом, 4-1-ментоксибутан-1-олом, ментил-3-гидроксипропанатом, ментиллактатом, глицериновым кеталем ментона, 2-(2-1-ментилоксиэтил)этанолом, ментилглиоксалатом, 1-(2-гидрокси-4-метил-циклогексил)этанолом, N-метил-2,2-изопропилметил-3-метилбутанамидом, ментил-2-пирролидон-5-карбоксилатом, мономентилсукцинатом, мономентилсукцинатом в виде солей с щелочными металлами и мономентилсукцинатом в виде солей с щелочноземельными металлами, мономентилглутаратом, мономентилглутаратом в виде солей с щелочными металлами и мономентилглутаратом в виде солей с щелочноземельными металлами, N-{[5-метил-2-(1-метилэтил)-циклогексил]-карбонил} глицином, с глицериновым эфиром п-ментан-3-карбоновой кислоты, с карбонатом ментолпропиленгликоля, с карбонатом ментолэтиленгликоля и с 6-изопропил-3,9-диметил-1,4-диоксапирано[4.5]декан-2-оном, описанными в WO 98/47482, WO 2007004740 A1 или в заявке на патент США №2003464149 A, которые включены в данные материалы в качестве ссылок, с другими стимуляторами слюноотделения, создающими ощущение холода, представленными в патентах США №7030273 и №6780443, которые относятся к их получению или к материалам, из которых они получают, и/или

по крайней мере один другой подходящий обычный аромат, например, такой фруктовый аромат, как аромат яблока, мальпигии гранатолистной, абрикоса, черной смородины, ежевики, красного апельсина, черники, бойзеновой ягоды, вишни, клюквы, ягоды бузины, грейпфрута, киви, лимона, лайма, манго, маракуйи, дыни, ягоды шелковицы, апельсина, папайи, персика, груши, ананаса, питайи, сливы, малины, красной смородины, земляники, в виде одного аромата или смеси ароматов и/или

с не менее чем одним таким другим ароматом, как, например, аромат миндаля, амаретто, карамели, кардамона, шоколада, корицы, кокоса, имбиря, лесного ореха, гибискуса, меда, липового цвета, лемонграсса, клена, тыквы, ревеня, розового цвета, тимьяна, ванили, фундука или подобных им, в виде одного аромата или смеси ароматов. Такие обычные ароматы известны и могут быть приобретены коммерческим путем.

В другом предпочтительном варианте по крайней мере один нейтральный стимулятор слюноотделения комбинируют с не менее чем одним стимулятором слюноотделения, создающим ощущение тепла, или с не менее чем одним стимулятором слюноотделения, создающим ощущение холода; в еще одном предпочтительном варианте по крайней мере один нейтральный стимулятор слюноотделения комбинируют с не менее чем одним стимулятором слюноотделения, создающим ощущение тепла, и с не менее чем одним стимулятором слюноотделения, создающим ощущение холода. В другом предпочтительном варианте по крайней мере один нейтральный стимулятор слюноотделения комбинируют с не менее чем одним стимулятором слюноотделения, создающим ощущение тепла, и с не менее чем одним стимулятором слюноотделения, создающим ощущение прохлады, а также с не менее чем одним обычным фруктовым ароматом и/или с другим ароматом из числа

тех, что представлены выше.

В предпочтительном случае стимулятор слюноотделения входит в состав смеси, представляющей собой такое сочетание, как, например, малина и перец чили, корица и апельсин или яблоко, малина и ревень с розовым перцем, тыква и папайя с кайенским перцем, абрикос и маракуйя с гвинейским перцем, имбирь и персик или слива или же лимон, клен и фундук с ванилью, шоколад и перец чили, иногда с добавлением апельсина, шоколад и мята, кокос и ананас с галангалом (тропический фрукт с острым вкусом) и т.д.

В соответствии с настоящим изобретением количество нейтрализатора кислоты в композиции лежит в пределах от 5 до 160 единиц антацидной способности, в предпочтительном случае от 5 до 20 единиц антацидной способности (она представляет собой способность нейтрализовать кислоту, определяемую в соответствии с действующей Британской Фармакопеей (способом для гидротальцита) и для карбонатов в соответствии с методикой Россета Раиса (способом для карбонатов кальция и магния)). В предпочтительном случае количество используемого в композиции нейтрализатора кислотности составляет от 50 до 2000 мг.

Карбонат кальция в роли нейтрализатора кислотности в составе композиции используют в предпочтительном случае в количестве от 100 до 2000 мг, в более предпочтительном случае от 350 до 1500 мг, в самом предпочтительном случае от 500 до 1000 мг.

Тяжелый или основной карбонат магния в качестве нейтрализатора кислотности в составе композиции используют в предпочтительном случае в количестве от 50 до 2000 мг, в более предпочтительном случае от 60 до 1000 мг. В самом предпочтительном случае тяжелый или основной карбонат магния используют в качестве нейтрализатора кислотности в количестве от 60 до 100 мг в сочетании с другим антацидным средством.

Бикарбонат натрия в предпочтительном случае используют в качестве нейтрализатора кислотности в составе композиции в количестве от 100 до 2000 мг, в более предпочтительном случае от 350 до 1500 мг и в самом предпочтительном случае от 500 до 1000 мг.

Гидротальцит в предпочтительном случае используют в качестве нейтрализатора кислотности в составе композиции в количестве от 100 до 2000 мг, в более предпочтительном случае от 350 до 1500 мг и в самом предпочтительном случае от 500 до 1100 мг.

Содержание стимулятора слюноотделения может быть легко установлено специалистом в этой области, поскольку оно может изменяться в зависимости от его природы и от интенсивности создаваемого стимулятором слюноотделения и/или их смесью эффекта.

Стимулятор слюноотделения может быть использован в составе композиции в количестве от 0,00001% до 0,05%, в предпочтительном случае от 0,0001% до 0,001%, в более предпочтительном случае от 0,0004 до % до 0,006% из расчета на массу всей композиции.

В предпочтительном варианте в качестве стимулятора слюноотделения используют транс-пеллиторин. транс-Пеллиторин может быть также использован в составе композиции в количестве от 0,0001 мг до 1 мг, в предпочтительном случае от 0,001 мг до 0,1 мг, в более предпочтительном случае от 0,005 до 0,08 мг.

В качестве источника транс-пеплторина может быть использован поступающий в продажу продукт Optaflow® (Symrise AG), который содержит транс-пеллиторин в

количестве от 0,1% до 0,4%. Optaflow® может быть использован в составе композиции в количестве от 1 мг до 50 мг, в предпочтительном случае от 3 мг до 30 мг, в более предпочтительном случае от 5 мг до 20 мг. Optaflow® может быть использован в составе композиции в количестве от 0,1% до 4%, в предпочтительном случае от 0,3% до 3%, в более предпочтительном случае от 0,4% до 2% из расчета на массу всей композиции.

Соответствующую изобретению композицию принимают через рот один раз или несколько раз в день, в предпочтительном случае до трех раз, в более предпочтительном случае до двух раз в день. При каждом приеме число дозированных форм, принимаемых одновременно, не должно быть более двух.

Соответствующую настоящему изобретению композицию можно применять для лечения или для профилактики желудочных расстройств у пациента, например, при кислотном нарушении пищеварения, при изжоге, при повышенной кислотности и при гастрите, в предпочтительном случае при остром гастрите. В соответствии с настоящим изобретением пациентом является млекопитающее, в том числе и человек.

Изобретение относится также к способу лечения или профилактики желудочных расстройств или таких болезней, как кислотное нарушение пищеварения, изжога, повышенная кислотность или гастрит, путем приема через рот соответствующей изобретению композиции не менее одного раза в день, принимать ее можно до трех раз в день, в предпочтительном случае два раза в день.

Тем не менее, в отдельных случаях может оказаться целесообразным изменение определенных выше рекомендаций в зависимости от массы тела, типа и степени болезненного состояния, индивидуальной реакции на активные ингредиенты, от типа готовой к применению формы и от времени или от интервала времени, в котором осуществляется прием. Так, например, в некоторых случаях может оказаться достаточным количество, уменьшенное по сравнению с указанным выше минимальным количеством, тогда как в других случаях приходится превышать указанный выше верхний предел.

Соответствующая изобретению композиция включена в подходящие для нее готовые к применению формы, в виде которых она принимается и с помощью которых происходит введение соответствующих изобретению соединений; в число таких форм наряду с другими входят такие твердые составы, как таблетки, быстро распадающиеся в ротовой полости таблетки (таблетки орального диспергирования), шипучие таблетки, порошки, пакетики, гранулы, микрогранулы, жевательные таблетки, диспергирующиеся таблетки и жевательные резинки.

Предпочтение отдается порошкам, гранулам, микрогранулам, таблеткам орального диспергирования, жевательным таблеткам, шипучим таблеткам и жевательным резинкам.

В наиболее предпочтительном варианте настоящего изобретения речь идет о порошковой форме, содержащей по крайней мере один нейтрализатор кислотности и по крайней мере один стимулятор слюноотделения, в предпочтительном случае транспеллиторин.

Другими ингредиентами готовых к применению форм для приема через рот являются ингредиенты, которые используются в лекарствах и в пищевых добавках и которые не имеют физиологических противопоказаний, например, наполнителями могут быть производные целлюлозы (например, микрокристаллическая целлюлоза), сахара (например, лактоза), сахарные спирты (например, манит, сорбит), неорганические наполнители (например, фосфаты кальция), связывающие средства

(например, поливинилпирролидон, желатин, производные крахмала и производные целлюлозы) и все другие формообразующие средства, требуемые для получения лекарственных форм и пищевых добавок с соответствующими свойствами, например, скользкие вещества (стеарат магния), дезинтегрирующие средства (например, поливинилпирролидоны трехмерной структуры, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы), смачивающие средства (например, лаурилсульфат натрия), средства, замедляющие выделение активного вещества (например, производные целлюлозы, производные полиакриловой кислоты) и, например, окрашивающие пигменты или ароматы.

Обычные для специалиста в области лекарственных средств и пищевых добавок наполнители представлены также в справочнике "Handbook of Pharmaceutical Excipients", Rowe R.C., Sheskey P.J. & Weller, P.J. American Pharmaceutical Association. Вашингтон, 4-е издание 2003.

В еще одном варианте настоящего изобретения готовая к применению форма не содержит сахара. Неожиданно оказалось, что для получения приятной на вкус готовой к применению формы, которая легко распадается в слюне и может проглатываться без дополнительного использования воды, нет необходимости в применении сахара. И особенно удивительным оказалось то, что она не создает ощущение присутствия мела во рту или на зубах.

Названные здесь дозированные формы получают известными в общем случае способами. Например, порошки или гранулы могут быть получены путем смешивания между собой активных ингредиентов и наполнителей с образованием смесей, которые в случае необходимости гранулируют. Можно также предварительно смешивать различные смеси, содержащие различные ингредиенты и наполнители, и комбинировать их с получением конечных смесей, которые затем в случае необходимости можно гранулировать. После этого смеси или гранулы в случае необходимости можно прессовать в таблетки.

Примеры

Пример 1

А) Порошковая композиция для унитарной дозы около 1270 мг.

| Ингредиенты | Количество (мг) | Функция |
|---------------------------------------|-----------------|---------------------------|
| Активные ингредиенты | | |
| Карбонат кальция | 680,0 | Нейтрализатор кислотности |
| Тяжелый карбонат магния | 80,0 | Нейтрализатор кислотности |
| Наполнители | | |
| Сорбит | 400,0 | Наполнитель/подсластитель |
| Желатинизированный кукурузный крахмал | 20,0 | Связывающее средство |
| Картофельный крахмал | 13,0 | Дезинтегрирующее средство |
| Тальк | 35,5 | Скользкое средство |
| Стеарат магния | 10,7 | Скользкое средство |
| Легкий жидкий парафин | 5,0 | Скользкое средство |
| Аромат колосковой мяты | 10,0 | Аромат |
| Сахарин-натрий | 0,8 | Подсластитель |
| Ortaflow® A SD | 15,0 | Аромат |

Б) Порошковая композиция для унитарной дозы около 1010 мг.

| Ингредиенты | Количество (мг) | Функция |
|----------------------|-----------------|---------------------------|
| Активные ингредиенты | | |
| Карбонат кальция | 500,0 | Нейтрализатор кислотности |

| | | | |
|----|---------------------------------------|-------|---------------------------|
| | Наполнители | | |
| | Сорбит | 400,0 | Наполнитель/подсластитель |
| | Желатинизированный кукурузный крахмал | 20,0 | Связывающее средство |
| 5 | Картофельный крахмал | 13,0 | Дезинтегрирующее средство |
| | Тальк | 35,5 | Скользкое средство |
| | Стеарат магния | 10,7 | Скользкое средство |
| | Легкий жидкий парафин | 5,0 | Скользкое средство |
| | Аромат колосковой мяты | 10,0 | Аромат |
| | Сахарин-натрий | 0,8 | Подсластитель |
| 10 | Optaflow® A SD | 15,0 | Аромат |

Содержащий транс-пеплиторт Optaflow® A SD представляет собой коммерческий продукт.

Способ получения порошкового состава по примерам 1А и 1Б.

15 Все ингредиенты за исключением Optaflow® A SD смешивают между собой и подвергают их гранулированию в псевдооживленном слое с добавлением воды. Затем гранулы сушат, просеивают и смешивают его с Optaflow® A SD.

Пример 2

20 А) Порошковая композиция для унитарной дозы около 1255 мг.

| | Ингредиенты | Количество (мг) | Функция |
|----|---------------------------------------|-----------------|---------------------------|
| | Активные ингредиенты | | |
| | Карбонат кальция | 680,0 | Нейтрализатор кислотности |
| 25 | Тяжелый карбонат магния | 80,0 | Нейтрализатор кислотности |
| | Наполнители | | |
| | Сорбит | 400,0 | Наполнитель/подсластитель |
| | Желатинизированный кукурузный крахмал | 20,0 | Связывающее средство |
| | Картофельный крахмал | 13,0 | Дезинтегрирующее средство |
| 30 | Тальк | 35,5 | Скользкое средство |
| | Стеарат магния | 10,7 | Скользкое средство |
| | Легкий жидкий парафин | 5,0 | Скользкое средство |
| | Аромат колосковой мяты | 10,0 | Аромат |
| | Сахарин-натрий | 0,8 | Подсластитель |
| 35 | транс-Пеллиторин | 0,05 | Аромат |

Б) Порошковая композиция для унитарной дозы около 995 мг.

| | Ингредиенты | Количество (мг) | Функция |
|----|---------------------------------------|-----------------|---------------------------|
| | Активные ингредиенты | | |
| 40 | Карбонат кальция | 500,0 | Нейтрализатор кислотности |
| | Наполнители | | |
| | Сорбит | 400,0 | Наполнитель/подсластитель |
| | Желатинизированный кукурузный крахмал | 20,0 | Связывающее средство |
| | Картофельный крахмал | 13,0 | Дезинтегрирующее средство |
| 45 | Тальк | 35,5 | Скользкое средство |
| | Стеарат магния | 10,7 | Скользкое средство |
| | Легкий жидкий парафин | 5,0 | Скользкое средство |
| | Аромат колосковой мяты | 10,0 | Аромат |
| | Сахарин-натрий | 0,8 | Подсластитель |
| 50 | транс-Пеллиторин | 0,05 | Аромат |

Способ получения порошкового состава по примерам 2А и 2Б.

Все ингредиенты за исключением транс-пеллиторина, который добавляют к

растворителю для гранулирования, смешивают между собой и подвергают их гранулированию в псевдооживленном слое с добавлением воды. Затем гранулят сушат и просеивают.

Пример 3

Порошковая композиция для унитарной дозы около 1505 мг.

| Ингредиенты | Количество (мг) | Функция |
|---------------------------------------|-----------------|---------------------------|
| Активные ингредиенты | | |
| Карбонат кальция | 500,0 | Нейтрализатор кислотности |
| Наполнители | | |
| Сорбит | 400,0 | Наполнитель/подсластитель |
| Желатинизированный кукурузный крахмал | 20,0 | Связывающее средство |
| Картофельный крахмал | 13,0 | Дезинтегрирующее средство |
| Тальк | 35,5 | Скользкое средство |
| Стеарат магния | 10,7 | Скользкое средство |
| Аромат колосковой мяты | 10,0 | Аромат |
| Сахарин-натрий | 0,8 | Подсластитель |
| транс-Пеллиторин | 0,05 | Аромат |

Способ получения порошкового состава по примеру 3.

Все ингредиенты за исключением транс-пеллиторина, который добавляют к растворителю для гранулирования, смешивают между собой и подвергают их гранулированию в псевдооживленном слое с добавлением воды. Затем гранулят сушат и просеивают.

Пример 4

Порошковая композиция для унитарной дозы около 1490 мг.

| Ингредиенты | Количество (мг) | Функция |
|---------------------------------------|-----------------|---------------------------|
| Активные ингредиенты | | |
| Бикарбонат натрия | 1000,0 | Нейтрализатор кислотности |
| Наполнители | | |
| Сорбит | 400,0 | Наполнитель/подсластитель |
| Желатинизированный кукурузный крахмал | 20,0 | Связывающее средство |
| Картофельный крахмал | 13,0 | Дезинтегрирующее средство |
| Тальк | 35,5 | Скользкое средство |
| Стеарат магния | 10,7 | Скользкое средство |
| Аромат колосковой мяты | 10,0 | Аромат |
| Сахарин-натрий | 0,8 | Подсластитель |
| Optaflow® A SD | 15,0 | Аромат |

Содержащий транс-пеллиторин Optaflow® A SD представляет собой коммерческий продукт.

Способ получения порошкового состава по примеру 4

Все ингредиенты за исключением Optaflow® A SD смешивают между собой и подвергают их гранулированию в псевдооживленном слое с добавлением воды. Затем гранулят сушат, просеивают и после этого смешивают его с Optaflow® A SD.

Пример 5

Порошковая композиция для унитарной дозы около 1490 мг.

| Ингредиенты | Количество (мг) | Функция |
|----------------------|-----------------|---------------------------|
| Активные ингредиенты | | |
| Бикарбонат натрия | 1000 | Нейтрализатор кислотности |

| | | |
|---------------------------------------|-------|---------------------------|
| Наполнители | | |
| Сорбит | 400,0 | Наполнитель/подсластитель |
| Желатинизированный кукурузный крахмал | 20,0 | Связывающее средство |
| Картофельный крахмал | 13,0 | Дезинтегрирующее средство |
| Тальк | 35,5 | Скользкое средство |
| Стеарат магния | 10,7 | Скользкое средство |
| Аромат колосковой мяты | 10,0 | Аромат |
| Сахарин-натрий | 0,8 | Подсластитель |
| транс-Пеллиторин | 0,05 | Аромат |

Способ получения порошкового состава по примеру 5

Все ингредиенты за исключением транс-пеллиторина, который добавляют к растворителю для гранулирования, смешивают между собой и подвергают их гранулированию в псевдооживленном слое с добавлением воды. Затем гранулы сушат и просеивают.

Пример 6

Порошковая композиция для унитарной дозы около 1180 мг.

| Ингредиенты | Количество (мг) | Функция |
|-------------------------------|-----------------|---------------------------|
| Активные ингредиенты | | |
| Тонкий гранулят гидротальцита | 500,0 | Нейтрализатор кислотности |
| Наполнители | | |
| Сорбит | 266,0 | Наполнитель/подсластитель |
| Маннит | 360,0 | Наполнитель |
| Лимонная кислота | 20,0 | Усилитель аромата |
| Аспартам | 14,0 | Подсластитель |
| Стеарат магния | 10,0 | Скользкое средство |
| Evogran Orange | 5,0 | Аромат |
| Optaflow® A SD | 15,0 | Аромат |

Способ получения порошкового состава по примеру 6

Все ингредиенты смешивают, просеивают и заполняют ими пакетики, закрывающиеся липким лепестком.

Тонкий гранулят гидротальцита производит компания Kyowa Chemical Industry Co., Ltd.

Результаты

Композиции по примерам от 1 до 6 имеют приятный вкус и не создают ощущение присутствия мела во рту и на зубах. Они очень быстро диспергируются в слюне и легко проглатываются даже без воды. Композиции по примерам от 1 до 6 действуют скорее по сравнению с композицией без транс-пеллиторина. Неожиданно оказалось, что композиции по примерам от 1 до 6 имеют приятный вкус несмотря на то, что в их составе отсутствует сахар. В композиции 6 меловой привкус гидротальцита ослаблен, и эту композицию можно использовать без воды.

Формула изобретения

1. Приятная на вкус твердая композиция, предназначенная для лечения или профилактики желудочных расстройств или таких заболеваний, как кислотное нарушение пищеварения, изжога, повышенная кислотность или гастрит, включающая по крайней мере один нейтрализатор кислотности и нейтральный стимулятор слюноотделения, причем нейтрализатор кислотности выбран из гидротальцита, карбоната кальция, гидроксида магния, оксида магния, карбоната магния,

бикарбоната натрия или их смесей, а нейтральный стимулятор слюноотделения выбран из пеллиторинов.

2. Композиция по п.1, где нейтральный стимулятор слюноотделения представляет собой транс-пеллиторин.

5 3. Композиция по п.1, где нейтрализатором кислотности является смесь карбоната кальция и карбоната магния.

4. Композиция по п.1, где количество нейтрализатора кислотности составляет от 50 до 2000 мг.

10 5. Композиция по п.1, где количество стимулятора слюноотделения составляет от 0,0004% до 0,006% из расчета на массу композиции.

6. Композиция по п.1, представляющая собой таблетку, быстро распадающуюся в ротовой полости таблетку (таблетку оральной дезинтеграции), порошок, пакетик, гранулу, микрогранулу, жевательную таблетку, дезинтегрирующуюся таблетку, шипучую таблетку или жевательную резинку.

15 7. Композиция по одному из пп.1-6, отличающаяся тем, что в ее составе отсутствует сахар.

8. Способ получения композиции по одному из пп.1-7 путем смешивания ингредиентов с последующим превращением смеси в расплав.

25

30

35

40

45

50