



(51) МПК

A61K 31/734 (2006.01)*A61K 33/10* (2006.01)*A61K 47/32* (2006.01)*A61P 1/04* (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2004127245/15, 07.02.2003

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
07.02.2003(30) Конвенционный приоритет:
12.02.2002 GB 0203269.6

(43) Дата публикации заявки: 10.04.2005

(45) Опубликовано: 20.02.2008 Бюл. № 5

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: WO 9511668 A, 04.05.1995. RU 2142793
C1, 20.12.1999. RU 2126249 C1, 20.02.1999. US
4140760 A, 20.02.1979. WO 9627368 A1,
12.09.1996.(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
13.09.2004(86) Заявка РСТ:
GB 03/00593 (07.02.2003)(87) Публикация РСТ:
WO 03/068246 (21.08.2003)

Адрес для переписки:
129010, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной, рег. № 517

(72) Автор(ы):

АКСФОРД Софи Южини (GB),
ДИКСОН Пол Эндрю (GB),
ДЖОЛИФФ Йан Гордон (GB),
МИРВОЛЬД Рольф (NO),
МАРШАЛЛ Пол (GB)

(73) Патентообладатель(и):

РЕКИТТ БЕНКАЙЗЕР ХЕТКЭА (Ю Кей)
ЛИМИТЕД (GB)

(54) УЛУЧШЕННЫЕ КОМПОЗИЦИИ И УЛУЧШЕНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С КОМПОЗИЦИЯМИ

(57) Реферат:

Изобретение касается твердой композиции, пригодной для лечения рефлюксного эзофагита, гастрита, диспепсии или пептической язвы для приема внутрь, а также применения указанной композиции для лечения рефлюксного эзофагита, гастрита, диспепсии или пептической язвы, способа лечения указанных состояний с использованием заявленной композиции и способа получения заявленной композиции. Заявленная композиция

включает альгинат; бикарбонат и/или карбонат; иполи(С₂-С₅алкиленгликоль), молекулярная масса которого составляет по меньшей мере 6000 и который присутствует в композиции в количестве от 1 до 50 мас.%. Композиция согласно изобретению обладает сниженным пенообразованием во рту, вызывает приятные ощущения в полости рта и не прилипает к зубам. 4 н. и 8 з.п. ф-лы, 5 табл.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

A61K 31/734 (2006.01)**A61K 33/10** (2006.01)**A61K 47/32** (2006.01)**A61P 1/04** (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2004127245/15, 07.02.2003**(24) Effective date for property rights: **07.02.2003**(30) Priority:
12.02.2002 GB 0203269.6(43) Application published: **10.04.2005**(45) Date of publication: **20.02.2008 Bull. 5**(85) Commencement of national phase: **13.09.2004**(86) PCT application:
GB 03/00593 (07.02.2003)(87) PCT publication:
WO 03/068246 (21.08.2003)Mail address:
**129010, Moskva, ul. B.Spaskaja, 25, str.3,
OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i
Partnery", pat.pov. E.E.Nazinoj, reg. № 517**

(72) Inventor(s):

**AKSFORD Sofi Juzhini (GB),
DIKSON Pol Ehndrju (GB),
DZhOLIFF Jan Gordon (GB),
MIRVOL'D Rol'f (NO),
MARShALL Pol (GB)**

(73) Proprietor(s):

**REKITT BENKAJZER KhetKEhA (Ju Kej) LIMITED
(GB)**(54) **IMPROVED COMPOSITIONS AND IMPROVEMENTS ASSOCIATED THEREWITH**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceutical.

SUBSTANCE: invention relates to solid composition for treatment of reflux esophagitis, gastritis, or ulcers, method for production thereof and uses in therapy. Claimed composition

contains alginate, bicarbonate and/or carbonate, and poly(C₁-C₅-alkylene glycol) having molecular mass of at least 6000 in amount of 1-50 %.

EFFECT: composition of decreased foam-forming properties and improved organoleptic characteristics.

12 cl, 18 ex

Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям и, в частности, к композициям для лечения рефлюксного эзофагита, гастрита, диспепсии или пептической язвы или для применения в качестве композиций с замедленным высвобождением или с направленной доставкой.

5 Рефлюксный эзофагит возникает, когда небольшие количества желудочного сока, пищи и/или желчных кислот попадают в нижнюю часть пищевода и вызывают его воспаление, сопровождающееся болью, которая проявляется в виде изжоги.

Один из подходов к решению проблемы, связанной с рефлюксным эзофагитом, заключается во введении препарата, который при контакте с желудочной кислотой
10 образует насыщенную углекислотой гелевую пену или массу, которая плавает на поверхности содержимого желудка. Когда происходит обратный ток, указанная масса попадает в пищевод раньше содержимого желудка и защищает слизистую оболочку от дальнейшего раздражения. Известные композиции данного типа включают в себя жидкие композиции, содержащие альгинат натрия, бикарбонат натрия или калия и карбонат
15 кальция. Такие композиции продаются под торговыми марками GAVISCON и GAVISCON ADVANCE, они описаны в GB-A-1524740 и WO 95/11668.

Другими такими композициями являются твердые композиции, например композиции в виде порошков или таблеток, которые тоже продаются под торговой маркой GAVISCON. Такие композиции содержат альгиновую кислоту, бикарбонат натрия и карбонат кальция.
20 Альгиновая кислота и бикарбонат и карбонат взаимодействуют в водной среде полости рта с образованием альгинатной пены, которая затем проглатывается. В кислой среде желудка альгинат снова превращается в нерастворимую альгиновую кислоту, которая затем образует массу на поверхности содержимого желудка.

Установлено, что твердые композиции, которые образуют пену в полости рта, трудно и
25 иногда неприятно проглатывать. Для предоставления непенящейся твердой композиции авторы данного изобретения попытались заменить альгиновую кислоту на альгинат. Однако они обнаружили, что такие композиции вызывают очень неприятное ощущение в полости рта. Альгинат является липким и вызывает прилипание композиции к небу и особенно к зубам.

30 Авторы данного изобретения неожиданно обнаружили, что ощущение в полости рта и липкость, вызываемые такими композициями, можно улучшить, включив в композицию дополнительный компонент.

Соответственно, настоящее изобретение предлагает твердую композицию для приема
внутри, содержащую:

- 35 а. альгинат;
б. бикарбонат и/или карбонат и
с. C_2 - C_5 полиол или поли(C_2 - C_5 алкиленгликоль), молекулярная масса которого составляет по меньшей мере 6000.

Композиция настоящего изобретения обладает более низким пенообразованием, чем
40 таблетки, продающиеся в настоящее время под торговой маркой GAVISCON, так как она содержит больше альгината, чем альгиновой кислоты. Она вызывает хорошее ощущение в полости рта и не прилипает к зубам так, как композиция, которая не содержит полиол или полиалкиленгликоль.

Композиция настоящего изобретения содержит альгинат. Можно использовать любой
45 альгинат, но особенно желательно использовать соль щелочного металла, например альгинат натрия или калия. Предпочтительно используют марки альгината с низкой вязкостью. Как правило, это марки альгината, водный раствор которых с концентрацией 10% (масса/объем) имеет вязкость, определяемую на вискозиметре Brookfield RVT с вращающейся осью №3 при 20 об/мин при 20°C, в интервале от 200 до 1500 мПа·с.

50 Например, подходящей коммерческой маркой альгината натрия с низкой вязкостью является Protanal LFR 5/60, поставляемый FMC BioPolymer. Можно также использовать марки альгината с высокой вязкостью. Как правило, это марки альгината, водный раствор которых с концентрацией 1% (масса/объем) имеет вязкость, определяемую на

вискозиметре Brookfield RVT с вращающейся осью №3 при 20 об/мин при 20°C, выше 500 мПа.с. Например, подходящей коммерческой маркой альгината натрия с высокой вязкостью является Protanal SF200, также поставляемый FMC BioPolymer.

5 Содержание альгината в композициях настоящего изобретения обычно составляет от 2 до 90 мас.%, предпочтительно от 5 до 50 мас.%, по отношению к общей массе композиции.

Композиции настоящего изобретения также содержат бикарбонат и/или карбонат. Примерами бикарбонатов являются бикарбонаты щелочных металлов, такие как бикарбонаты натрия и калия, а также бикарбонаты щелочноземельных металлов. Можно использовать один, два или более разных бикарбонатов. Примерами карбонатов являются 10 карбонаты щелочных металлов, такие как карбонаты натрия и калия, а также карбонаты щелочноземельных металлов, такие как карбонаты кальция и магния. Можно также использовать карбонат алюминия и смешанные карбонаты щелочных металлов, например натрийглицинкарбонат. Можно также использовать один, или два, или несколько различных карбонатов. Кроме того, можно использовать один или несколько бикарбонатов с одним 15 или несколькими карбонатами. Особенно предпочтительными сочетаниями являются сочетания бикарбоната натрия и/или калия и карбоната кальция.

Карбонат и/или бикарбонат присутствуют в желудке в таких количествах, которые обеспечивают объем газа (диоксида углерода), достаточный для того, чтобы гель, образующийся в желудке при контакте альгината с желудочной кислотой, держался на 20 поверхности. Жесткость и толщина слоя карбонатной массы зависят, например, от относительных количеств карбоната и/или бикарбоната, а также от марки альгината.

Если используется только бикарбонат, его количество в композициях настоящего изобретения, как правило, составляет от 1,5 до 35 мас.%, предпочтительно от 2 до 15 мас.%, наиболее предпочтительно от 3 до 10 мас.%. Если используется только карбонат, 25 его количество в композициях настоящего изобретения, как правило, составляет от 0,2 до 55 мас.%, предпочтительно от 0,5 до 10 мас.%, наиболее предпочтительно от 1 до 4 мас.%.

Предпочтительно, бикарбонат и карбонат могут также присутствовать в композиции вместе, предпочтительно от 1 до 20 мас.%, например, в общем количестве от 1 до 40 30 мас.%, предпочтительно от 1 до 12 мас.%. Бикарбонат и карбонат могут присутствовать в композиции приблизительно в равных количествах. Альтернативно, композиция может содержать больше бикарбоната, чем карбоната. Массовое соотношение бикарбоната к карбонату может составлять от 1:1 до 2:1.

Композиции настоящего изобретения могут содержать C₂-C₅полиол или 35 поли(C₂-C₅алкиленгликоль). Подходящие полиолы содержат 2, 3, 4 или 5 атомов углерода и 2 или более гидроксильных групп, например 2, 3, 4 или 5 гидроксильных групп. Примерами подходящих соединений являются этиленгликоль, пропиленгликоль, глицерин и эритрит.

Поли(C₂-C₅алкиленгликоль) предпочтительно представляет собой полиэтиленгликоль 40 или полипропиленгликоль. Полиалкиленгликоль может содержать любое количество алкиленгликолевых элементов, например, имеющих молекулярную массу по меньшей мере 6000. Полиалкиленгликоли могут быть жидкими или твердыми при комнатной температуре (20°C). Для простоты обработки и включения в смесь предпочтительно использовать твердую форму, особенно в виде свободнотекучего порошка.

45 Количество полиола или поли(C₂-C₅алкиленгликоля) в композициях настоящего изобретения, как правило, составляет от 1 до 50 мас.%, предпочтительно от 1 до 15 мас.%, предпочтительно от 1,5 до 10 мас.%, наиболее предпочтительно от 2 до 6 мас.%.

Полиол или поли(C₂-C₅алкиленгликоль) и альгинат могут, например, присутствовать в 50 композиции настоящего изобретения в массовом соотношении от 2:1 до 1:25, предпочтительно от 1:4 до 1:12,5.

Композиции настоящего изобретения могут также необязательно содержать дополнительные компоненты.

Например, композиции настоящего изобретения предпочтительно содержат источник

двухвалентных или трехвалентных ионов металлов. Такие ионы укрепляют образующуюся в желудке массу. Подходящими ионами металлов являются ионы кальция и алюминия. Данные ионы могут быть представлены как часть бикарбоната и/или карбоната, но, по желанию, они могут также содержать другие анионы. Например, подходящими источниками ионов кальция являются карбонат, лактат, хлорид, глюконат, фосфат, гидрофосфат, сульфат, тартрат или цитрат кальция и подходящими источниками ионов алюминия являются карбонат, лактат, глицинат или фосфат алюминия, карбонат, гидроксид или магалдраталюминиймагний, алюминийнатрийкарбонатгидроксид или алюминийнатрийсиликат. В случае использования ионы кальция предпочтительно присутствуют в количестве от 8 до 800 частей, а ионы алюминия предпочтительно присутствуют в количестве от 2 до 500 частей на 500 массовых частей альгината.

Композиции настоящего изобретения также могут содержать консервант для предотвращения загрязнения и последующее ухудшение качества, вызванные микроорганизмами. Примерами подходящих консервантов являются: метил-, этил-, пропил- и бутилпарагидроксибензоаты и их соли, которые предпочтительно используются в сочетании, например, метил и пропил или этил и бутил. Композиции настоящего изобретения необязательно содержат такой консервант, но если консервант присутствует, его можно использовать в количестве, например, до 0,5 мас.% по отношению к общей массе композиции.

Композиции настоящего изобретения также могут содержать один или несколько красителей, подсластителей, ароматизаторов, ингредиентов, обеспечивающих нужное значение pH, и наполнителей. Если композиции настоящего изобретения предназначены для применения в виде композиций с замедленным высвобождением, они также содержат по меньшей мере один активный ингредиент, подходящий для конкретной доставки в желудок, такой как лекарственные средства. Примерами подходящих лекарственных средств являются анальгетики (например, суцетаминофен, ибупрофен, напраксен, диклофенак, кетопрофен, холинсалицилат, бензидамин, бупренорфин, гидрокортизон, бетаметазон); противоотечные средства (например, псевдоэфедрин, фенилэфрин, оксиметазолин, ксилометазолин); средства, подавляющие кашель (например, декстрометорфан, кодеин, фолокодин); отхаркивающие средства (например, гуайфенизин, н-ацетилцистеин, бромгексин); антисептики (например, триклозан, хлорксиленол, амилметакрезол, гексилрезорценол, дихлорбензиловый спирт, бензиловый спирт); сердечно-сосудистые средства (например, тринитрат глицерина); местные обезболивающие (например, бензокаин, лигнокаин); антацидные средства (например, карбонат кальция, бикарбонат натрия, трисиликат магния, гидроксид, магалдрат алюминия); противоязвенные средства (например, карбенксолон, сукралфат, циметидин, ранитидин, низатидин, фамотидин, омепразол, пантопразол); антигистаминные средства (например, лоратидин, терфенадин, дифенгидрамин, хлорфенгидрамин, трипроледин, акривастин); противорвотные средства (например, прохлорперазин, суматриптан); средства, регулирующие деятельность кишечника (например, дифеноксилат, лоперамид, сенозиды); противогрибковые средства (например, клотримазол); противомикробные средства и антибиотики (например, фузафунгин, тиротрицин).

Композиции настоящего изобретения также могут содержать альгиновую кислоту, хотя это не является предпочтительным, так как альгиновая кислота может вызвать в полости рта нежелательное пенообразование.

Композиции настоящего изобретения могут быть представлены в любой твердой форме. Например, они могут быть представлены в виде таблетки, такой как жевательная таблетка. Они могут также иметь форму жевательной резинки, конфеты, такой как помадка или карамель, или в виде частиц или гранул, которые, например, находятся в свободнотекущем состоянии или заключены в капсулу, например в мягкую или твердую гелевую капсулу.

Композицию настоящего изобретения можно использовать в способе лечения человека или животного, особенно для лечения рефлюксного эзофагита, гастрита, диспепсии или

пептической язвы или для применения в качестве композиции с замедленным высвобождением или с направленной доставкой.

Композицию настоящего изобретения можно использовать в производстве лекарственного средства для лечения рефлюксного эзофагита, гастрита, диспепсии или пептической язвы или для применения в качестве композиции с замедленным высвобождением или с направленной доставкой.

Композицию настоящего изобретения можно использовать в способе лечения рефлюксного эзофагита, гастрита, диспепсии или пептической язвы, или для замедленного высвобождения или направленной доставки композиции, который включает в себя пероральное введение субъекту, у которого есть потребность в этом или склонность к возникновению такой потребности, эффективного количества композиции.

Композицию обычно вводят в количестве, соответствующем от 100 до 2000 мг альгината на дозу.

Композиции настоящего изобретения могут быть получены путем простого смешивания ингредиентов. Особенно предпочтительно смешивать ингредиенты в дисперсном виде и затем гранулировать или агломерировать частицы, используя подходящее гранулирующее средство, такое как вода, C₂-C₄ спирт например, этанол или изопропанол, или их смесь. Данный способ является особенно подходящим, если используется твердый PEG. Можно также гранулировать остальные ингредиенты, используя PEG в качестве гранулирующего средства, если он находится в жидкой форме. Можно также использовать другие гранулирующие связующие средства, например повидон, производное целлюлозы, такое как НРМС, или крахмальную пасту. Предпочтительно при применении крахмальной пасты в качестве гранулирующего растворителя используют воду, а повидон обычно используют с этанолом или изопропанолом в качестве растворителя. Неожиданно авторы данного изобретения обнаружили, что при проведении влажного гранулирования можно уменьшить количество полиола или полиалкиленгликоля, сохранив при этом удовлетворительное ощущение в полости рта. Для обычного способа гранулирования может потребоваться массовое соотношение полиола или полиалкиленгликоля к альгинату приблизительно до 1:1. Однако при применении влажного способа гранулирования массовое соотношение полиола или полиалкиленгликоля к альгинату можно снизить до менее чем 0,25:1, особенно до менее чем 0,15:1, сохранив при этом удовлетворительное ощущение в полости рта.

После гранулирования можно добавить один или несколько компонентов. В частности, полиол или полиалкиленгликоль можно добавить после гранулирования, хотя это не является предпочтительным, так как для достижения подходящего ощущения в полости рта может потребоваться повышенное количество данного компонента. Предпочтительно избегать применения избыточного количества полиола или полиалкиленгликоля, так как количество данного компонента, которое можно принимать внутрь, может быть ограничено регламентирующими (лекарственные средства) органами.

В предпочтительном способе получения композиции настоящего изобретения альгинат, карбонат и/или бикарбонат и полиол или полиалкиленгликоль гранулируют вместе, сушат и просеивают перед смешиванием с любыми другими компонентами. Можно также, например, гранулировать только альгинат и полиол или полиалкиленгликоль с последующим добавлением остальных компонентов.

Далее настоящее изобретение описывается с помощью следующих примеров.

Пример 1

Следующие дисперсные компоненты (каждый из которых имеет максимальный размер частиц 1 мм) смешивают в смесителе с большими сдвиговыми усилиями в течение 1 минуты:

Альгинат натрия LFR 5/60	250 г
Бикарбонат натрия	133,5 г
Карбонат кальция	80 г
PEG 20000	30 г

Затем смесь гранулируют в грануляторе, используя в качестве гранулирующего средства 75 мл дистиллированной деионизированной воды.

Гранулы сушат в сушилке с псевдооживленным слоем при 40°C в течение 20 минут и затем перемалывают на Quadro Comill, используя вначале сито 610 мкм и затем сито 457 мкм. После перемалывания гранулят смешивают с приведенными ниже ингредиентами в смесителе с переворачиванием с низкими сдвиговыми усилиями в течение 5 минут:

Маннит	522,75 г
Кросповидон (диспергирующее средство)	55 г
Ароматизатор 1	5,5 г
Ароматизатор 2	1,1 г
Ацесульфам К	5,5 г
Аспартам	1,65 г

Наконец, в смеситель добавляют 15 г стеарата магния и перемешивание продолжают еще 2 минуты.

Затем гранулы прессуют, получая таблетки, каждая из которых содержит 250 или 500 мг альгината натрия. Таблетки обладают однородной, немного вязкой при жевании консистенцией, они не прилипают к зубам или не имеют клейкого остатка.

Пример 2

Таблетки по 250 и 500 мг получают по способу примера 1, но используют следующие компоненты:

Альгинат натрия LFR5/60	250 г
Бикарбонат натрия	133,5 г
Карбонат кальция	80 г
PEG 20000	30 г
Маннит	516,5 г
Кросповидон	55 г
Ароматизатор	10 г
Аспартам	10 г
Стеарат магния	15 г

Сравнительный пример 1 и примеры 3-7

Сравнительный анализ проводят для иллюстрации благоприятного влияния полиалкиленгликоля на ощущение в полости рта, вызываемое композицией.

Получают следующие композиции:

Ингредиент(мг)	Примеры					
	Сравнит. 1	3	4	5	6	7
Протанал LFR 5/60	520	500	500	500	500	500
NaHCO ₃	177	170	170	170	170	170
Маннит	1178	950	600	950	1125	300
Mg-стеарат	31	30	30	30	30	30
Коллидон 90F	104	-	-	-	-	-
PEG 20000	-	-	700	350	175	1000
PEG 3000	-	350	-	-	-	-
Общая масса (мг)	2010	2000	2000	2000	2000	2000
PEG:альгинат	-	1:1,43	1:0,71	1:1,43	1:2,86	1:0,5
Ощущение в полости рта	Очень липкая + забивает зубы	Удовлетворительная степень липкости	Нелипкая или не забивает зубы. Слегка маслянистая/кремообразная	Вначале сушащая, слегка зернистая. Затем кремообразная. Нелипкая.	Кремообразная, нелипкая.	Быстро распадается. Очень приятная в полости рта, т.е. нелипкая или не забивает зубы.

Сравнительный пример 2 и пример 8

Таблетки получают по приведенному ниже способу и затем анализируют создаваемое ими ощущение в полости рта.

Ингредиент	Пример
------------	--------

	Сравнительный 2	8
	мг/таблетка	мг/таблетка
Альгинат натрия LFR 5/60	250,00	250,00
Бикарбонат натрия	133,50	133,50
Карбонат кальция	80,00	80,00
Маннит	607,75	432,75
Полиэтиленгликоль 20000	0,00	175,00
Ароматизатор 1	5,50	5,50
Ароматизатор 2	1,10	1,10
Подсластитель 1	5,50	5,50
Подсластитель 2	1,65	1,65
Стеарат магния	15,00	15,00
Масса таблетки	1100 мг	1100 мг

Технология изготовления

Масса получаемой загрузки (серии) (Batch size produced) 550 г.

1. Ингредиенты, за исключением стеарата магния, перемешивают вместе в течение 5 минут, используя смеситель с переворачиванием Turbula T2C.

2. Добавляют стеарат магния и перемешивают еще 2 минуты.

3. Прессуют в таблетки, используя таблеточный пресс Riva Piccola, снабженный штампом FBE 16 мм.

Таблетирование композиции сравнительного примера 2, которая не содержит PEG, протекает плохо с расслоением и разрушением.

Органолептические свойства полученных таблеток анализируют в лаборатории:

Пример	Степень забивания зубов	Ощущение в полости рта	Вкусовые ощущения	Вкусовые ощущения после	Общий итог
Пример 8	Очень низкая	Более сухая, более рассыпчатая. Таблетка быстро распадается	Приятный, мятный	Отсутствует	Приемлемый
Ср. пример 2	Наихудшая из всех серий		Приятный, мятный	Отсутствует	Малоприемлемый

Для анализа способности образовывать массу и наружного вида массы четыре измельченные таблетки (всего 1 г альгината натрия) смешивают с 20 мл воды и выливают в стакан объемом 250 мл, содержащий 150 мл 0,1M HCl при 37°C. Способность образовывать единую пенистую гелевую "массу", плавающую на поверхности кислоты, наблюдают через 30 минут.

В обоих случаях плавающая на поверхности масса образуется быстро. Она простирается сплошь по всей поверхности стакана и устойчива к разрыву. Различия между двумя композициями не наблюдаются.

Следовательно, добавление к композиции PEG оказывает существенное влияние на создаваемое продуктом ощущение в полости рта, не воздействуя на способность образовывать массу, подавляющую обратный ток.

Пример 9

Получают таблетки, содержащие следующие компоненты:

Альгинат натрия LFR5/60	250,00 мг
Бикарбонат натрия	133,50 мг
Карбонат кальция	80,00 мг
Маннит	516,50 мг
Полиэтиленгликоль 20000	30,00 мг
Кросповидон	55,00 мг
Мятный ароматизатор	10,00 мг
Подсластитель	10,00 мг
Стеарат магния	15,00 мг
Масса таблетки	1100 мг

Способ

1. Гранулирование компонентов

1.1. В кухонный комбайн Bowl (миксер Magimix 3000, снабженный большим резервуаром)

добавляют альгинат натрия LFR5/60, бикарбонат натрия, карбонат кальция и полиэтиленгликоль 20000.

1.2. Включают комбайн и смешивают порошки в течение 2 минут.

5 1.3. Гранулируют, распыляя воду, пока не начнет образовываться влажная масса (приблизительно 70-110 г воды).

1.4. Сушат гранулы в сушилке с псевдооживленным слоем (Aeromatic Strea 1) при температуре поступающего воздуха 40°C.

1.5. Просеивают высушенные гранулы с помощью мельницы Quadro Comil, снабженной ситом 457 мкм.

10 1.6 Просеивают гранулы через сито 850 мкм.

2. Смесь для изготовления таблеток

2.1. Полученные гранулы и соответствующее количество остальных ингредиентов, за исключением стеарата магния, перемешивают с переворачиванием в течение 5 минут.

2.2. Добавляют стеарат магния и перемешивают с переворачиванием еще 2 минуты.

15 3. Изготовление таблеток

3.1 Таблетируют полученную таблеточную смесь, используя настольный ротационный таблеточный пресс Riva Piccola, снабженный штампами FBE размером 16 мм.

Было обнаружено, что влажное гранулирование компонентов, содержащих PEG, позволяет использовать более низкое количество PEG, чем при сухом гранулировании примера 8, так как при этом сохраняется приемлемое ощущение в полости рта.

20

Пример 10

Таблетки получают из приведенных ниже композиций, используя способ, описанный в примере 9.

25

Альгинат натрия LFR5/60	500,00 мг
Бикарбонат калия, среднезернистый	100,00 мг
Карбонат кальция	100,00 мг
Полиэтиленгликоль 20000	60,00 мг
Маннит	1260,00 мг
Кросповидон	110,00 мг
Мятный ароматизатор	20,00 мг
Подсластитель	20,00 мг
Стеарат магния	30,00 мг
Всего	2200 мг

30

Получают таблетки с массой 500 мг, используя инструмент с плоской скошенной кромкой 22 мм.

35

Данные таблетки дают удовлетворительное ощущение в полости рта и массообразование, а их консистенция по меньшей мере является такой же хорошей, как у таблеток, полученных в примере 9.

Пример 11

Повторяют пример 10, используя следующие композиции:

40

Альгинат натрия LFR 5/60	250 г
Бикарбонат натрия	133,5 г
Карбонат кальция	80 г
PEG 20000	30 г
Маннит	571,5 г
Мятный ароматизатор	10 г
Подсластитель	10 г
Стеарат магния	15 г

45

Несмотря на то, что полученные таблетки не содержат кросповидон, они дают более хорошее ощущение в полости рта, чем таблетки примера 10.

50

Примеры 12-17

Таблетки получают из следующих композиций:

Ингредиент						
	12	13	14	15	16	17
	мг/таблетка	мг/таблетка	мг/таблетка	мг/таблетка	мг/таблетка	мг/таблетка

Альгинат натрия LFR5/60	250,00	250,00	250,00	250,00	250,00	250,00
Бикарбонат натрия	50,00	250,00	50,00	133,00	133,00	50,00
Карбонат кальция	25,00	10,00	100,00	20,00	80,00	100,00
Полиэтиленгликоль 20000	175,00	175,00	175,00	175,00	-	-
Полиэтиленгликоль 3000	-	-	-	-	175,00	175,00
Кросповидон	1,10	1,10	1,10	1,10	1,10	1,10
Ароматизатор	5,50	5,50	5,50	5,50	5,50	5,50
Подсластитель	1,65	1,65	1,65	1,65	1,65	1,65
Стеарат магния	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00
Маннит	qs	qs	qs	qs	qs	qs
Масса таблетки	1100 мг	1100 мг	1100 мг	1100 мг	1100 мг	1100 мг

Пример 18

Таблетки получают из следующих композиций:

Ингредиент	мг/таблетка
Альгинат натрия	500,00
Бикарбонат калия	100,00
Карбонат кальция	100,00
Полиэтиленгликоль 20000	60,00
Маннит	1370,00
Ароматизатор	20,00
Подсластитель	20,00
Стеарат магния	30,00
Всего	2200,00

Формула изобретения

1. Твердая композиция пригодная для лечения рефлюксного эзофагита, гастрита, диспепсии или пептической язвы для приема внутрь, содержащая

а. альгинат;

б. бикарбонат и/или карбонат; и

с. поли(C₂-С₅алкиленгликоль), молекулярная масса которого составляет по меньшей мере 6000, и который присутствует в композиции в количестве от 1 до 50 мас.%.
 2. Композиция по п.1, где поли C₂-С₅алкиленгликоль представляет собой полиэтиленгликоль (PEG).

3. Композиция по п.1, где альгинат представляет собой альгинат натрия.

4. Композиция по п.1, где бикарбонат представляет собой бикарбонат натрия.

5. Композиция по п.1, где карбонат представляет собой карбонат кальция.

6. Композиция по п.1, которая представлена в виде таблетки.

7. Композиция по любому из пп.1-6 для применения в способе лечения человека или животного.

8. Применение композиции по любому из пп.1-6 для лечения рефлюксного эзофагита, гастрита, диспепсии или пептической язвы.

9. Способ лечения рефлюксного эзофагита, гастрита, диспепсии или пептической язвы, который включает пероральное введение субъекту, у которого есть потребность в этом или склонность к возникновению такой потребности, эффективного количества композиции по любому из пп.1-6.

10. Способ получения композиции по любому из пп.1-6, который включает смешивание альгината, бикарбоната и/или карбоната и поли C₂-С₅алкиленгликоля.

11. Способ по п.10, где компоненты гранулируют вместе способом влажного гранулирования.

12. Способ по п.11, где массовое соотношение полиола или полиалкиленгликоля к альгинату составляет менее чем 0,25:1.