



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 223 092** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) МПК⁷ **A 61 K 9/107, A 61 P 1/04**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ
ЗНАКАМ

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ**

(21), (22) Заявка: 99120173/15 , 20.09.1999
(24) Дата начала действия патента: 20.09.1999
(30) Приоритет: 21.09.1998 US 09/157,795
(43) Дата публикации заявки: 20.07.2001
(46) Дата публикации: 10.02.2004
(56) Ссылки: US 5458886 A, 17.10.1995. RU 95113584 A1, 27.11.1997. RU 94037764 A1, 27.07.1996.
(98) Адрес для переписки:
129010, Москва, ул. Б. Спасская, 25,
стр.3, ООО "Юридическая фирма
Городисский и Партнеры", пат.пов.
Н.Г.Лебедевой, рег.№ 0112

(72) Изобретатель: БИЕРЛ Дуглас С. (US),
ДУБЕК Джон Дж. (US), МАКНАЛЛИ
Джерард П. (US)
(73) Патентообладатель:
МакНЕЙЛ-ППС, ИНК. (US)
(74) Патентный поверенный:
Лебедева Наталья Георгиевна

(54) **ТЕРМОСТАБИЛЬНАЯ АНТАЦИДНАЯ СУСПЕНЗИЯ**

(57)
Изобретение относится к
термостабильной антацидной суспензии,
способной пастеризоваться при температуре
в пределах 60-100°C, включающей одно или
более нейтрализующих кислоты и

ветрогонных соединений в жидкой водной
суспензии, содержащей в качестве
суспенсирующего агента
гидроксиэтилцеллюлозу. Преимуществом
суспензий является их быстрое действие. 4 с.
и 15 з.п.ф-лы, 3 табл.

RU
2
2
2
3
0
9
2
C
2

RU
2
2
2
3
0
9
2
C
2



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 223 092** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl. 7 **A 61 K 9/107, A 61 P 1/04**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 99120173/15 , 20.09.1999

(24) Effective date for property rights: 20.09.1999

(30) Priority: 21.09.1998 US 09/157,795

(43) Application published: 20.07.2001

(46) Date of publication: 10.02.2004

(98) Mail address:
129010, Moskva, ul. B. Spasskaja, 25,
str.3, OOO "Juridicheskaja firma
Gorodisskij i Partnery", pat.pov.
N.G.Lebedevoj, reg.№ 0112

(72) Inventor: BIERL Douglas S. (US),
DUBEK Dzhon Dzh. (US), MAKNALLI
Dzherard P. (US)

(73) Proprietor:
MakNEJL-PPS, INK. (US)

(74) Representative:
Lebedeva Natal'ja Georgievna

(54) **THERMOSTABLE ANTIACID SUSPENSION**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, gastroenterology,
pharmacy. SUBSTANCE: invention relates to
thermostable an antiacid suspension that is
able to pasteurized at temperatures in the
range 60-100 C. Suspension comprises one or

more acid-neutralizing carminative compounds
in liquid aqueous suspension containing
hydroxyethylcellulose as a suspending agent.
Suspensions provide rapid effect. EFFECT:
improved properties of suspensions. 19 cl, 3
tbl, 5 ex

RU 2 223 092 C2

RU 2 223 092 C2

Изобретение относится к жидким антацидным композициям и способам их получения. Более конкретно, изобретение относится к термостабильным жидким антацидным и ветрогонным препаратам, содержащим суспендирующие агенты, которые при пастеризации не превращаются в гель или не взаимодействуют с антацидными солями металлов в таких композициях.

Описание предшествующего уровня техники

Антацидные желудочные средства представляют собой вещества, которые нейтрализуют или удаляют кислоту из содержимого желудка. Антациды широко используют при лечении различных желудочно-кишечных расстройств, таких как пептические язвы и гастриты. Антациды также используют для снятия изжоги, снижения диспепсии, повышенной кислотности рефлюкс-эзофагита и т.д. Клиническое использование антацидов основано на их способности нейтрализовать желудочную кислоту и повышать pH желудочных секретов.

Используемые в настоящее время антациды получают из различных неорганических солей, таких как карбонат кальция, бикарбонат натрия, соли магния и соли алюминия. Гидроксид магния и гидроксид алюминия являются наиболее сильнодействующими солями магния и алюминия, и их часто используют в комбинации. Кроме того, также используют оксид магния, карбонат магния, фосфат алюминия, магалдрат, трисиликат магния и алюминий сахароза сульфат (сукралфат).

Ветрогонные препараты представляют собой средства, используемые в качестве вспомогательных при лечении симптомов метеоризма, функционального вздутия живота и связанных с образованием газов постоперационных болей.

Клиническое использование таких ветрогонных препаратов, как симетикон, основано на их противовспенивающих свойствах. Силиконовые противовспенивающие вещества, распространенные на поверхности водных жидкостей, образуют пленку с низким поверхностным натяжением, вызывая таким образом разрушение пузырьков пены. Это ведет к симптоматическому облегчению болей и расстройств, связанных с образованием газов.

Антацидные и ветрогонные препараты могут быть как в жидкой форме в виде суспензии, так и в твердой лекарственной форме. Как правило, жидкие суспензии являются предпочтительнее таблеток или порошков, поскольку они быстрее и эффективнее растворяются и обладают большей способностью реагировать с желудочной кислотой и нейтрализовывать ее или способностью к уменьшению газов. Основным преимуществом таких жидких препаратов является их быстрое действие. Однако трудность, связанная с использованием жидких препаратов, как правило, заключается в условиях хранения и конечной стерилизации готового упакованного продукта. Крайне важным для хранения таких продуктов является то, что их необходимо упаковывать в емкости для хранения в настолько бактерицидно чистом виде, насколько это возможно (т.е.

окончательно стерилизованными). Такую стерилизацию можно осуществлять либо (i) добавлением химических веществ, таких как гипохлорит натрия или перекись водорода, к продуктам в процессе их упаковки (патент Великобритании GB 1275885) или (ii) термообработкой (пастеризацией) жидкого антацидного средства.

Однако такие способы стерилизации имеют ряд недостатков. Недостатком способа (i) является неприятный вкус получаемого продукта, а также то, что продукт необходимо упаковывать в бутылки до разложения химических веществ, которое зависит от начально добавленного количества этих веществ. Основной проблемой способа (ii) является влияние нагревания на компоненты композиции. Более конкретно, проблема заключается в действии повышенной температуры на суспендирующие агенты (смолы), которые используют для поддержания антацидных веществ в суспендированном состоянии. Проблема заключается в том, что суспендирующие агенты имеют тенденцию к гелеобразованию под действием повышенных температур, которые находятся в пределах температуры пастеризации продукта. Выбор суспендирующих агентов, к тому же, ограничен веществами, которые не взаимодействуют с ионами металлов. Из коммерчески доступных суспендирующих агентов наиболее широко используют гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC), традиционно считается, что она является наиболее подходящим веществом благодаря совместимости с антацидами (ионами металлов), а также благодаря тому, что пастеризацию можно осуществлять при не очень высоких температурах 60-70°C.

Однако пастеризация в таком диапазоне температур далека от идеальной. Другая проблема заключается в том, что только ограниченное количество продукта можно пропустить через пастеризирующее устройство до того, как оно будет заблокировано образовавшимся HPMC гелем. Высокотемпературное гелеобразование является известным явлением, связанным с HPMC (см., например, A.Hague et al., Termogelation of Methylcellulose. Part II: effect of hydroxypropyl substituents. Carbohydrate Polymers 22 (1993) 175-186). В силу вышеизложенного высокотемпературное гелеобразование суспендирующего агента в процессе пастеризации ограничивает производительность способа и ведет к увеличению затрат при получении препарата. Поэтому объектом изобретения является обеспечение жидкой антацидной композиции, которую можно пастеризовать при температуре в пределах 60-100°C, без гелеобразования или взаимодействия с двухвалентными и/или трехвалентными антацидными солями металлов, содержащимися в композиции.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Изобретение относится к термостабильным жидким антацидным и/или ветрогонным препаратам, способным пастеризоваться при температуре 60-100 °C, включающим одно или более нейтрализующих кислоту и/или ветрогонных соединений в водной жидкой суспензии, содержащей гидроксипропилцеллюлозу в качестве суспендирующего агента. Было обнаружено, что когда в качестве

супендирующего агента для антацидных и/или ветрогонных суспензий используют гидроксиэтилцеллюлозу (HEC), получаемый продукт имеет следующие свойства:

(i) Он легко стерилизуется при помощи пастеризации, при этом не вызывая таких проблем, как желирование супендирующего агента в пастеризаторе. Это не характерно для других целлюлозных смол, таких как HPMS смолы или HPC.

(ii) В случае, когда антацидные композиции содержат алюминий, кальций или магний, HEC не взаимодействует с остаточными количествами свободных мультивалентных ионов металлов (таких как катионы Al^{3+} , Ca^{2+} или Mg^{2+}) в растворах, как это происходит с другими супендирующими веществами, такими как ксантановая смола, каррагенан, карбопол, натрий карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, смола робинии.

(iii) HEC сама по себе не является биологическим грузом, как некоторые природные смолы, такие как гуаровая смола, смола акации, трагакант, смола робинии и т.д.

Преимущество использования HEC в качестве супендирующих веществ в антацидных и/или ветрогонных суспензиях (в частности тех, которые включают содержащие алюминий, магний или кальций антацидные вещества) позволяет легко осуществлять конечную стерилизацию продукта способом пастеризации.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Изобретение относится в частности к жидким антацидным и/или ветрогонным препаратам, включающим эффективное количество одного или более нейтрализующих кислоту соединений и/или ветрогонных соединений, гидроксиэтилцеллюлозный (HEC) супендирующий агент и, необязательно, одно или более других фармацевтически приемлемых добавок. Предпочтительно препарат содержит 1,0 мг - 50 мг/5 мл HEC супендирующего агента.

Антацидные соединения, подходящие для использования в качестве активного нейтрализующего кислоту соединения по изобретению, представляют собой соли алюминия, магния и кальция, обычно используемые в жидких антацидных композициях. Обычно композиции содержат около 200 мг - 2000 мг/5 мл нейтрализующего кислоту соединения. Например, можно использовать карбонат кальция в количестве от 200 до 2000 мг на 5 мл, а также карбонат магния, трисиликат магния, гидроксид алюминия и гидроксид магния, а также их смеси. Количество антацидного вещества в композиции предпочтительно находится, например, в пределах 5-35 вес./об. композиции. Преимущественным является использование смеси, содержащей от около 5 до около 15% вес./об. карбоната кальция и около 2-8% карбоната магния или трисиликата магния. Можно также использовать гелеобразный гидроксид алюминия в количестве от около 150 до около 800 мг на 5 мл. Активные нейтрализующие кислоту соединения обычно используют в виде отдельных порошков, предпочтительно тонкоизмельченных порошков.

Альтернативно или в дополнение к нейтрализующему кислоту соединению

композиция может содержать ветрогонное соединение, такое как симетикон, в качестве активного ингредиента. Такие ветрогонные соединения являются соединениями, используемыми в качестве вспомогательных средств для лечения симптомов метеоризма, функционального вздутия живота и постоперационных болей, связанных с газами. В целях получения безопасных патентованных лекарственных средств, предназначенных для лечения симптомов, обычно называемых "газами", включающих вздутие живота, чувство давления, переполнения или тяжести в желудке, при их изготовлении используют ветрогонные соединения, такие как симетикон, в качестве средства против метеоризма. Симетикон часто сочетают с другими желудочно-кишечными средствами, такими как антацидные, спазмолитические средства или пищеварительные ферменты. Предпочтительно симетикон соответствует определению фармакопеи США (USPXXII), представляет собой смесь полностью метилированных линейных силоксановых полимеров, содержащих повторяющиеся звенья формулы $-(CH_3)_2SiO-$, стабилизированных триметилсилокси блокирующими звеньями на концах цепи формулы $-(CH_3)_3SiO-$, и диоксида кремния. Другие органополисилоксановые противовспенивающие вещества известны в данной области техники и их также можно использовать в качестве активного ингредиента по настоящему изобретению. Такие органополисилоксановые противовспенивающие вещества раскрыты, например, в патенте США 5458886, а также в документах, на которые имеются ссылки в этом патенте, все они включены в данное изобретение в качестве ссылки.

Количество симетикона или другого органополисилоксанового противовспенивающего агента, содержащееся в твердой лекарственной форме для перорального введения, должно быть достаточным для обеспечения терапевтической дозы пациенту, страдающему от газов или метеоризма и связанных с этим симптомов. Предпочтительная доза для симетикона находится в пределах от около 20 мг до около 125 мг на единицу лекарственной формы и обычно не превышает 500 мг/день. Рамки дозирования могут меняться в зависимости от возраста и веса пациента, а также от тяжести симптомов.

Супендирующий агент выбирают из полимеров гидроксиэтилцеллюлозы (HEC), известных из уровня техники. HEC является водорастворимым полимером, полученным из целлюлозы, который является неионным и поэтому на него не воздействуют находящиеся в растворе катионы, в отличие от других ионных целлюлозоэфирных полимеров. Такое качество делает его идеально пригодным для использования с двухвалентными и/или трехвалентными катионными антацидными солями, которые традиционно используют. HEC получают из целлюлозы путем обработки гидроксидом натрия и взаимодействия с оксидом этилена для введения гидроксиэтиловых групп для получения гидроксиэтилового эфира. При определенных условиях проведения реакции можно контролировать степень замещения гидроксильных групп. Растворимость в воде

достигается по мере повышения степени замещения. НЕС является коммерчески доступным, с различными типами вязкости и растворимости, под торговым наименованием NATROSOL^R от фирмы Aqualon, которая является отделением фирмы Hercules Incorporated, Wilmington DE, или под торговым наименованием TYLOSE^R от фирмы Hoechst Celanese Corporation. В соответствии с изобретением НЕС присутствует в жидкой композиции в качестве суспендирующего вещества в количестве от 1 мг на 5 мл до около 100 мг на 5 мл или около 0,02% вес./об. до около 2% вес./об. композиции.

Стабилизирующий компонент жидкой антацидной суспензии может также предпочтительно содержать консервант, выбранный из любого фармацевтически приемлемого консерванта.

Предпочтительными являются сложные алкиловые эфиры парагидроксibenзойной кислоты (парабены, например бутилпарабен, метилпарабен или пропилпарабен) и могут использоваться отдельно или в комбинации. Обычно парабены используют в концентрации около 0,02 вес./об. Другие консервирующие вещества включают этилендиаминтетрауксусную кислоту, пропил-п-гидроксibenзоаты, бензоат натрия или сорбиновую кислоту.

Преимуществом жидкий антацидный препарат может также содержать антагонисты гистаминового рецептора H₂ или другое активное вещество, обычно используемое в желудочно-кишечных препаратах. Антагонисты гистаминового рецептора H₂ представляют собой вещества, снижающие кислотную секрецию, и являются эффективными в лечении многих желудочных расстройств. Совместное введение антагонистов гистаминового рецептора H₂ и антацидного вещества известно, например, из патента США 5229137 и WO 92/00102. Можно использовать любой из известных антагонистов гистаминового рецептора H₂, например циметидин, ранитидин, низатидин и фамотидин. Типичный препарат содержит от около 100 мг до около 400 мг циметидина, или от 50 мг до около 150 мг ранитидина, или от 10 мг до 40 мг фамотидина на единицу лекарственной формы (например, на 5 мл). Обычно антагонист гистаминового рецептора H₂ используют в форме свободного основания или в форме физиологически приемлемой соли, такой как гидрохлоридная соль в случае с ранитидином. В композицию можно добавлять и другие активные вещества. Например, анальгетики, вещества против диареи или спазмолитические вещества, а также другие вещества для лечения желудочно-кишечного тракта в количестве, обычно используемом для лечения желудочно-кишечного расстройства.

Единицу лекарственной формы композиции по изобретению можно вводить, например, 1-4 раза в сутки. Доза зависит от используемых активных веществ, состояния, подлежащего лечению, и возраста и веса пациента. Типичные дозировки включают около 5-30 мл препарата, содержащего дозу антацидного вещества, выбранную для достижения желаемого кислотно-нейтрализующего эффекта. Подходящая доза карбоната кальция находится в пределах 200 мг - 2,0 г.

Жидкие композиции по изобретению

представляют собой водные суспензии, содержащие активные ингредиенты в смеси с фармацевтически приемлемыми эксципиентами, типично присутствующими в водных суспензиях, предназначенных для перорального введения. Такие эксципиенты могут представлять собой диспергирующие или смачивающие вещества, такие как сложные эфиры сорбитана или лецитин, модификаторы поверхности, водные или неводные носители, такие как раствор сорбита, этиловый спирт или очищенные растительные масла, или разбавители.

Композиции могут также содержать отдушки, красители и/или подслащивающие вещества, если это желательно. Подходящие отдушки включают фруктовые отдушки, мяту перечную, лакрицу или отдушки, используемые для жевательных резинок. В качестве подслащивающих веществ можно использовать, например, насыпные подслащиватели, такие как сахара (например, сахароза или фруктоза) или полиолы (например, мальтит, сорбит) и/или интенсивные подслащиватели, такие как сахарин, аспартам или ацесульфам К.

Кроме того, композиция может содержать буферные вещества, такие как три- или диэфирные буферы, например триацетин, или другие буферы или буферные соли, такие как винная кислота или лимонная кислота.

Жидкие антацидные композиции по изобретению можно получать традиционными способами, хорошо известными в фармацевтической промышленности. Так, например, антацидное вещество и суспендирующий агент можно смешать, если это желательно, с подходящими эксципиентами и диспергировать в водном носителе.

Как было указано, использование НЕС суспендирующего агента в антацидной композиции по изобретению обеспечивает существенные преимущества при изготовлении жидких антацидных композиций, требующих использования суспендирующего агента, поскольку конечную стерилизацию продукта можно осуществлять способом пастеризации без опасения, что в пастеризаторе суспендирующий агент может перейти в гелеобразное состояние. Это не является характерным для других целлюлозных смол, таких как НРМС или НРС. Демонстрируя вышесказанное, результаты приведенного ниже примера 1 показывают, что композиция по изобретению, содержащая в качестве суспендирующего агента НЕС, демонстрирует увеличенную скорость течения в процессе пастеризации при сопоставлении со сравнительной композицией, содержащей в качестве суспендирующего агента НРМС.

В целях дальнейшей иллюстрации настоящего изобретения и его преимуществ ниже приведены конкретные примеры его осуществления, при этом следует понимать, что эти примеры приведены только в иллюстративных целях и не могут служить в качестве ограничения объема изобретения.

ПРИМЕР 1

Сравнение термостабильности НЕС и НРМС

Процесс рециркуляции исследовали на промышленной теплообменной установке APV. Целью этих исследований было сравнение степени засорения (закупорки),

наблюдаемой в теплообменнике при обработке в нем антацидного вещества, суспендированного в гидроксипропилметилцеллюлозе (HPMC), и эквивалентного вещества, суспендированного в гидроксизтилцеллюлозе (HEC).

Как HPMC, так и HEC представляют собой водные коллоидные растворы целлюлозы, которые повышают вязкость жидкого продукта. В таблице 1 (таблицы 1-3 приведены в конце описания) представлены составы препаратов, используемые в этом исследовании. Следует заметить, что вязкость при комнатной температуре (RT) (вискозиметр Брукфилда (Brookfield) 2, скорость 12) этих составов является одинаковой (225 сПз). Для этого исследования использовали две загрузки объемом по 500 гал (2273 л). После обработки обе загрузки гомогенизировали при давлении 1600 ф/дюйм² (112,5 кг/см²) перед их пастеризацией.

Таблица 2 иллюстрирует уменьшенное забивание теплообменника при использовании состава по изобретению с использованием HEC в сравнении с эквивалентным составом, использующим HPMC. Продукт рециркулировали в течение 5 минут, затем дренировали вручную в течение 15 минут при скорости около 1,2 гал./мин (5,4 л/мин). После дренирования продукт рециркулировали в течение еще 5 минут и затем дренировали в течение 15 минут. Это повторяли в течение 210 минут. На протяжении всего процесса контролировали изменения нагнетательного давления и нагнетательного %. Увеличение нагнетательного давления и/или нагнетательного % показывает, что теплообменник забивается и необходима преждевременная остановка процесса. В таблице 3 показаны результаты этих исследований. Эти результаты не показывают какого-либо значительного изменения указанных параметров для состава HEC по настоящему изобретению, тогда как состав HPMC показал значительное увеличение нагнетательного давления и нагнетательного %. В целом результаты исследований показывают, что при использовании HEC состава не наблюдали каких-либо признаков забивания пастеризаторов.

В результате замены в составе антацидного средства HPMC на HEC получили значительное улучшение выхода продукта до полного забивания теплообменника.

ПРИМЕР 2

Состав, содержащий гель гидроксида алюминия - мг/5 мл

Гель Al(OH)₃ (13% Al₂O₃) - 1538,5

Сорбит (70%раств.) - 1000,0

Гидроксизтилцеллюлоза - 15,0

Деионизированная вода - 3023,5

Отдушка - 20,0

Пропилпарабен NF - 2,0

Бутилпарабен NF - 2,0 - 5591,0

302,35 г деионизированной воды и 200 г 70%-ного раствора сорбита помещали в реакционный сосуд емкостью 1,5 л, снабженный смесительным устройством IKA. В смеситель при высокой скорости смешивания к смеси вода/сорбит добавляли 3 г гидроксизтилцеллюлозы. Смешивание продолжали до полного растворения гидроксизтилцеллюлозы. В сосуд добавляли 307,7 геля гидроксида алюминия, также при

высокой скорости смешивали. Сразу после полного диспергирования геля добавляли перечисленные ниже ингредиенты в указанной последовательности: 0,4 г бутилпарабена, 0,4 г пропилпарабена, 4,0 отдушки, в конце добавляли 302,35 г деионизированной воды.

Суспензию гомогенизировали и пастеризовали в пластмассовых бутылках.

ПРИМЕР 3

Состав, содержащий порошок CaCO₃ и симетикон - мг/5 мл

Порошок CaCO₃ - 1000,0

Симетикон (30% эмульсия) - 100,0

Сорбит (70% раствор) - 1000,0

Гидроксизтилцеллюлоза - 15,0

Деионизированная вода - 3461,0

Отдушка - 20,0

Пропилпарабен NF - 2,0

Бутилпарабен NF - 2,0 - 5600,0

В реактор емкостью 1,5 л, снабженный смесительным устройством IKA, помещали 500,0 г деионизированной воды и 200 г 70%-ного раствора сорбита. При высокой скорости перемешивания добавляли порошок CaCO₃. После полного диспергирования CaCO₃ к смеси добавляли 3 г гидроксизтилцеллюлозы. Перемешивание продолжали до полного растворения гидроксизтилцеллюлозы. Затем в реакционный сосуд также при высокой скорости перемешивания добавляли 20 г эмульсии симетикона. Сразу после полного диспергирования эмульсии симетикона добавляли перечисленные ниже ингредиенты в указанной последовательности:

0,4 г бутилпарабена, 0,4 г пропилпарабена, 4,0 г отдушки, в конце добавляли 192,2 г деионизированной воды.

Суспензию гомогенизировали и пастеризовали в пластмассовых бутылках.

ПРИМЕР 4

Состав, содержащий дигидроксисилицированный натрий карбонат (DASC) - мг/5 мл

DASC - 400,0

Сорбит (70% раствор) - 1000,0

Гидроксизтилцеллюлоза - 25,0

Деионизированная вода - 3851,5

Отдушка - 22,0

Натрий сахарин - 1,5 - 5300,0

В реакционный сосуд емкостью 1,5 л, снабженный смесительным устройством IKA, помещали 385,15 г деионизированной воды и 200 г 70%-ного раствора сорбита. К смеси вода/сорбит при высокой скорости перемешивания добавляли 5 г гидроксизтилцеллюлозы. Перемешивание продолжали до полного растворения гидроксизтилцеллюлозы. Также при высокой скорости перемешивания в реакционный сосуд добавляли 80,0 г DASC. Сразу после полного диспергирования DASC добавляли перечисленные ниже ингредиенты в указанной последовательности:

4,4 г отдушки, и 0,3 г натрий сахарина, в конце добавляли 385,15 г деионизированной воды.

Затем суспензию гомогенизировали и пастеризовали в пластмассовых бутылках.

ПРИМЕР 5

Состав, содержащий симетикон - мг/0,6 мл

Симетикон (30% эмульсия) - 140,48

Микрокристаллическая целлюлоза и натрий СМС - 0,60

Мальтит - 60,0

Гидроксиэтилцеллюлоза - 1,50
 Деионизированная вода - 418,54
 Лимонная кислота - 0,75
 Цитрат натрия - 0,30
 Бензоат натрия - 0,60
 Отдушка - 1,20
 Краситель - 0,03 - 624,00

В резервуар емкостью 2000 л помещали 792,0 кг деионизированной воды и добавляли 1,136 кг микрокристаллической целлюлозы. Перемешивали в течение 5 минут, после чего добавляли 2,839 кг НЕС и продолжали перемешивание в течение еще 5 минут. В резервуар добавляли перечисленные ниже ингредиенты в следующем порядке: лимонная кислота (1,42 кг), цитрат натрия (0,568 кг), мальтит (113,6 кг) и бензоат натрия (1,136 кг). Затем добавляли эмульсию симетикона (266 кг) при тщательном перемешивании. Сразу после полного диспергирования эмульсии симетикона добавляли следующую отдельно приготовленную смесь: 57 г красителя и 1,2 кг отдушки, диспергированных в 10 кг деионизированной воды. Сразу после добавления этой смеси в резервуар продолжали перемешивание в течение еще 30 мин.

Затем суспензию гомогенизировали и пастеризовали в пластмассовых бутылках.

Формула изобретения:

1. Термостабильный жидкий антацидный препарат, способный пастеризоваться при температуре от 60 до 100°C, включающий одно или несколько соединений, нейтрализующих кислоту в водной жидкой суспензии, содержащей гидроксиметилцеллюлозу в качестве суспендирующего вещества, и, необязательно, одну или несколько фармацевтически приемлемых добавок.

2. Жидкий антацидный препарат по п.1, дополнительно включающий ветрогонный препарат.

3. Жидкий антацидный препарат по п.1, включающий 200 мг - 2000 мг/5 мл нейтрализующего кислоту соединения и 1 мг - 100 мг/5 мл гидроксиэтилцеллюлозного суспендирующего агента.

4. Жидкий антацидный препарат по п.1, где нейтрализующее кислоту соединение выбирают из карбоната кальция, дигидроксид алюминия натрий карбоната, карбоната магния, трисиликата магния, гидроксида алюминия и гидроксида магния и их смесей.

5. Жидкий антацидный препарат по п.1,

где нейтрализующим кислоту соединением является карбонат кальция.

6. Жидкий антацидный препарат по п.1, где нейтрализующим кислоту соединением является гель гидроксида алюминия.

5 7. Жидкий антацидный препарат по п.1, где нейтрализующим кислоту соединением является гидроксиалюминий натрий карбонат.

8. Жидкий антацидный препарат по п.1, дополнительно включающий консервант.

10 9. Жидкий антацидный препарат по п.8, где консервант выбирают из бутилпарабена, метилпарабена и пропилпарабена.

10. Жидкий антацидный препарат по п.1, содержащий 1-100 мг/5 мл гидроксиэтилцеллюлозы.

15 11. Жидкий антацидный препарат по п.1, дополнительно содержащий фармацевтически эффективное количество антагониста гистаминового рецептора H2.

20 12. Жидкий антацидный препарат по п.11, где антагонист гистаминового рецептора H2 выбирают из циметидина, ранитидина, низатидина и фамотидина.

13. Жидкий антацидный препарат по п.12, содержащий от 100 мг до около 400 мг циметидина на дозу.

25 14. Жидкий антацидный препарат по п.12, содержащий от 50 до около 150 мг ранитидина на дозу.

15. Жидкий антацидный препарат по п.12, содержащий от 5 до 40 мг фамотидина на 5 мл.

30 16. Способ лечения желудочно-кишечного расстройства у человека, где желательным является нейтрализующее кислоту действие, который включает введение указанному субъекту эффективного количества жидкой антацидной композиции по п.1.

35 17. Способ лечения желудочно-кишечного расстройства у человека, где желательным является нейтрализующее кислоту действие, который включает введение указанному субъекту эффективного количества жидкой антацидной композиции по п.11.

40 18. Способ по п.16, где желудочно-кишечное расстройство выбрано из группы, включающей расстройство пищеварения, изжогу, диспепсию, повышенную желудочную кислотность и рефлюкс-эзофагит.

45 19. Способ конечной стерилизации жидкого антацидного препарата, содержащего в качестве суспендирующего агента гидроксиэтилцеллюлозу, заключающийся в пастеризации при 60-100°C.

50

55

60

Таблица 1

Ингредиенты	Состав 1 мг/5 мл	Состав 2 мг/5 мл
Раствор сорбита	953	953
Очищенная вода	3370,5	3381
Гидроксипропилметилцеллюлоза K4M ^x	28,028	
Гидроксиэтилцеллю- лоза TYLOSE 4000 ^{**}		17,5
Avicel RC 581	13	10
Эмульсия симетикона (30%)	73,11	73,11
Гидроксид магния (порошок)	210,5	210,5
Гидроксид алюминия (гель) (13%)	787,4	787,4
Бутилпарабен	1	1
Пропилпарабен	1,5	1,5
Отдушка Creme de Menthe	0,233	0,233
Лимонная отдушка	18,1	18,1

*Dov Chemical

^{**}Hoechst Celenese

Состав I (НРМС)

Таблица 2

Галлоны (литры)	Нагнетательное давление, ф/дюйм ² (кг/см ²)	Нагнетательный %	GPM (гал/мин)
0	31 (2,180)	45	1,2
40 (181,8)	54 (3,797)	62	1,2
75 (340,9)	65 (4,570)	70	1,2
100 (454,6)	81 (5,695)	80	1,2
125 (560,5)	94 (6,609)	93	1,2

Таблица 3

Состав II (НЕС)

Галлоны (литры)	Нагнетательное давление, ф/дюйм ² (кг/см ²)	Нагнетательный %	GPM (гал/мин)
0	34 (2,391)	62	1,2
40	35	58	1,2

Продолжение таблицы 3

(181,8)	(2,461)		
75 (340,9)	35 (2,461)	57	1,2
100 (454,6)	35 (2,461)	59	1,2