

Згідно з представленим винаходом запропоновано фармацевтичні композиції, що містять гіалуронову кислоту, гліцирретинову кислоту та полівінілпіролідон для терапії больових, виразкових та запальних станів вологих поверхонь, які включають рот, ротову частину глотки, стравохід, вагіну та пряму кишку (включаючи, але без обмеження, мукозит, стоматит, синдром Бехчета).

Терміни мукозит та стоматит є часто використовуваними взаємозамінними, але можуть включати деякі загальні розмежування. Мукозит описує токсичний вплив запальної реакції на шлунково-кишковий тракт, який може бути результатом прийому хемотерапевтичних засобів або іонізуючого випромінювання. Мукозит звичайно виявляється як еритематозні, опікоподібні ураження, або як довільні, фокально-дифузні, виразкові ураження.

Стоматит стосується впливу запальної реакції оральної слизової, з виразками, або без них, який може бути викликаним або посиленним фармакологічним, особливо хемотерапевтичним лікуванням, або радіотерапією. Стоматит може мати ступінь від слабкого до суворого; пацієнт з суворим стоматитом нездатний класти будь-що у рот.

Багато жінок отримують оральне афтозне укривання виразками у певні часи менструального циклу та одночасно отримують такі ж виразки у генітальному тракті, особливо вувлі та вагіні. Це іноді буває дуже суворим і може викликати затримку сечі та потребувати сильних знеболюючих та седативних засобів. Найсуворішою формою є так званий синдром Бехчета.

У наступному описі більш загальний термін мукозит буде застосовуваним також для позначення власне стоматиту. Дослідження при мукозиті ілюструє дію та підтримує вимоги.

Еритематозний мукозит може виявлятися вже через три доби після хемотерапії або радіотерапії, але більш звичайно в межах від п'яти до семи діб. Розвиток до виразкового мукозиту звичайно відбувається в межах семи діб після початку хемотерапії та може іноді досягати такої суворості, що робить необхідним припиняти фармакологічне лікування. Мукозит може включати рот та ротову частину глотки, а також шлунково-кишковий тракт від рота до Януса. Тут ми розмежуємо випадки впливу мукозиту на легко доступні регіони, як-то рот, ротову частину глотки, стравохід та пряму кишку.

Оскільки високий процент (від 30 до 40%) пацієнтів, хто отримує хемотерапію, матимуть розвиток мукозиту різного ступеню, існує велика необхідність у ефективному зручному лікуванні. Для довідки, жодного ефективного лікування фактично нема і були зроблені спроби розв'язати проблему використанням анагетиків, антисептиків та заходів оральної гігієни або тимчасового полегшення симптомів.

До того ж, проблема не обмежена раковими пацієнтами, оскільки мукозит часто також відбувається у ВІЧ-пацієнтів, особливо коли він асоційований з саркомою Капоші, у пацієнтів з лімфомаю не-Ходкіна, у виснажених літніх пацієнтів та у пацієнтів, що отримують BRM-лікування типу інтерлейкіном-2, фактором некрозу пухлин, інтерферонами, лімфокін-активованими лімфоцитами тощо.

Зараз несподівано знайдено, що локальне застосування фармацевтичних композицій, що містять гіалуронову кислоту, гліцирретинову кислоту та полівінілпіролідон, забезпечує ефективне терапевтичне та попереджувальне лікування мукозиту та стоматиту різного походження і суворості та, більш узагальнено, ураження порожнини ротової частини глотки та стравоходу, особливо викликаних дентальними пристроями та радіо- або хемотерапією.

Тому згідно з першим аспектом представленого винаходу запропоновано фармацевтичні композиції, що містять як активні інгредієнти ефективні дози гіалуронової кислоти, гліцирретинової кислоти та полівінілпіролідону, що у суміші з ексципієнтами та ад'ювантами утворюють в'язку та мастильну субстанцію, що залишається зв'язаною з поверхнею епітелію і придатна для локального застосування до епітеліальні поверхні, як-то, але без обмеження, ротову частину глотки та стравохід.

Подальший аспект згідно з винаходом стосується використання гіалуронової кислоти, гліцирретинової кислоти та полівінілпіролідону для отримання ліків для лікування локальним застосуванням запальних станів епітеліальних поверхонь, як-то, але без обмеження, оральної слизової, особливо мукозит та стоматит.

Композиції згідно з винаходом мають форму не дуже в'язкої водної рідин (гелю), як забезпечує утворення плівки та покривальну дію на епітеліальні поверхні, як-то, але без обмеження, пероральну слизову.

Гіалуронова кислота має масову частку в межах приблизно від 0.01 до 5%, переважно приблизно 0.1%. Гіалуронова кислота може також мати форму солі натрію, переважно біотехнологічного походження, з молекулярною масою в межах від 1.6 до 2.2  $10^6$  Да.

Полівінілпіролідон або повідон (PVP), суспендувальний та зв'язуючий засіб, є широко використовуваним у фармацевтичній техніці. Він представлений у композиціях згідно з винаходом з масовою часткою в межах від 1 та 20%, переважно між 5 та 10%.

Гліцирретинова кислота може бути представленою з масовою часткою в межах від 0.01 до 3%.

Повідонами високої молекулярної маси, що є переважно використовуваними, є, наприклад, повідони від К-30 до К-120, переважно, повідон К-90, що має середню молекулярну масу приблизно 1,000,000.

Композиції згідно з винаходом можуть містити придатні ексципієнти для локального застосування, як-то:

- засоби збільшення в'язкості;
- сурфактанти;
- стабілізатори
- консерванти;
- ароматизатори,
- смакові засоби,
- підсолоджувальні засоби;
- біодобавки;
- косоліюбілізатори.

Приклади вказаних ексципієнтів включають похідні целюлози, полімери або кополімери акрилової або метакрилової кислоти, етилен- або пропіленгліколі, поліетоксиловану гідрогеновану рицинову олію, ЕДТА, бензоат натрію, сорбат калію або натрію, декстрини, натрій-сахарин, аспартам та інші ексципієнти, звичайно

використовувані у композиціях розчинів для полоскання рота або рідких пероральних формах.

Композиції згідно з винаходом можуть крім того містити інші активні інгредієнти з додатковою або будь-яким іншим чином корисною активністю, як-то антибактеріальні, дезинфікуючі, антигрибкові, анагетичні, зм'якшуючі, анти-запальні, локальні анестезуючі засоби тощо. Придатні антимікробні засоби включають солі четвертинного амонію, як-то хлорид бензалконію.

Під кінець, композиції згідно з винаходом можуть бути представленими як одиничні або багато-дозові форми, наприклад, у саше, ампулах, склянках, флаконах тощо.

Дозування залежатиме від ряду факторів, як-то суворість, тип та тривалість лікованої хвороби: у принципі, однак, промивка або полоскання 10-50мл розчином, як варіант, розбавленим у воді, протягом часу приблизно аж до двох або трьох хвилин три рази або більше на добу, переважно перед їжею, будуть достатніми для забезпечення оптимальної терапевтичної або попереджувальної дії. Лікування може бути подовженим до ремісії симптомів, звичайно протягом 5-10 діб. Більш тривале лікування не є протипоказаним, приймаючи до уваги малу, якщо вона є, токсичність компонентів композицій згідно з винаходом.

Терапевтично сприятливі результати, отримані використанням композицій згідно з винаходом, обумовлені синергетичними взаємодіями між гіалуроновою кислотою, гліцерретиноювою кислотою та полівінілпіролідом та здатністю композицій утримуватися на оральній слизовій, забезпечуючи захисне покриття для незахищених нервових закінчень, а тому зменшення болю та сприяння рубцювання та загоєння ураження. До того ж, зволожувальний вплив композицій має цілющий вплив, оскільки захищає мембрани слизової від подальшого подразнювального ураження.

Наступні приклади детальніше ілюструють винахід.

Приклад 1

Якісно-кількісна композиція з процентним складом

Палуронат натрію 0.1

Гліцерретинова кислота 0.06

Полівінілпіролідон 9.0

Мальтодекстрин 6.00

Пропіленгліколь 2.94

Сорбат калію 0.3

Бензоат натрію 0.3

Гідроксietилцелюлоза 1.5

Гідрогенована рицинова олія PEG-40 0.27

Динатрій-ЕДТА 0.1

Хлорид бензалконію 0.5

Ароматизатор (Glycyrrhiza Cotr. 2717) 0.16

Натрій-сахарин 0.1

Очищена вода 78.44

Для отримання воду поміщують у турбоемульгатор, далі додають суміш сорбату калію, бензоату натрію та динатрій-ЕДТА, а потім гіалуронову кислоту та мальтодекстрин. Суміш перемішують після кожного додавання до повного розчинення компонентів. Після цього повільно додають полівінілпіролідон при перемішуванні у вакуумі (30мм Hg) до повної сольватації. Далі послідовно додають натрій-сахарин та гідроксietилцелюлозу, все це піддають дії вакууму та залишають при перемішуванні до повної сольватації. Після цього додають у такому порядку гідрогеновану рицинову олію 40/OE та ароматизатор, хлорид бензалконію, і суміш пропіленгліколю та гліцерретинової кислоти, перемішуючи після кожного додавання до повного розчинення компонентів. Коли додавання є повним, суміш перемішують у вакуумі протягом 30 хвилин.

Для концентрованого продукту згідно з винаходом 10мл або 15мл вищенаведеної композиції розподіляють у саше у або моно-дозові склянки для того, щоб розбавляти 30-50мл води перед використанням; для готового для використання продукту згідно з винаходом, вищенаведену композицію розбавляють очищеною водою до концентрації 50% та 200мл або 300мл розподіляють у флакони.

Приклад 2

Клінічні випробування

Тридцять пацієнтів, віком від 30 до 60 років, були охарактеризовані, 10 з них були СНІД-пацієнтами, віком від 30 до 40 років, які одержували анти-ретровірусну терапію. Пацієнти були уражені запальними патологіями оральної порожнини різної етіології:

12 випадків оро-фарингеального мукозиту;

4 випадки афтозного ураження оральної порожнини;

4 випадки пост-травматичного ураження;

3 випадки плоского лишая оральної порожнини;

3 випадки індукованого радіотерапією стоматиту;

3 випадки побічного впливу від хірургії оральної порожнини;

1 випадок лейкоплакії.

Пацієнтів лікували композицією з прикладу 1 у саше по 15мл, розбавленою у воді у співвідношенні 1:4. Не дуже в'язкий розчин залишали у роті протягом 2-3 хвилин, протягом яких робили полоскання аж до отримання гомогенного розподілу на всій поверхні оральної слизової. Розчин далі викидали.

Композицію використовували три рази на добу за 60 хвилин до часів їжі протягом семи послідовних діб.

В кінці лікування були оцінені ступінь запалення та ураження, зменшення або зникнення дисфагії стосовно твердої та напівтвердої їжі і рідин, та тривалості активності продукту.

Вже після першого застосування більше 80% пацієнтів відчували протягом кількох годин зменшення болю, що дозволяло їм приймати їжу. Вплив продовжувалася три або чотири години.

Загоєння ураження оральної слизової відбувалося вже після 3-4 діб лікування у приблизно 60% випадків лікування. Процент зростав до 90% в кінці лікування. В останніх тільки трьох випадках зберігався патологічний

стан, але з поліпшеними симптомами порівняно з початком лікування, забезпечуючи, як би це не було, помітне поліпшення якості життя та повернення нормального, різноманітного харчування.

#### Приклад 3

Два пацієнти з болем у горлі (хворе горло) були нездатними отримувати полегшення від аналгетиків або інших засобів для локального застосування. Пацієнтів лікували композицією з прикладу 1 у саше по 15мл, розбавленою у воді у співвідношенні 1:4. Розчин залишали у роті протягом приблизно однієї хвилини, протягом якого часу його полоскали у роті для отримання гарного контакту з тканинами горла. Розчин далі відкидали. В межах п'яти хвилин пацієнти відчували виразне полегшення своїх симптомів хворого горла, як полегшення тривало протягом кількох годин.