



(19) KG (11) 133 (13) C2

ГОСУДАРСТВЕННОЕ АГЕНТСТВО  
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ  
ПРИ ПРАВИТЕЛЬСТВЕ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ (КЫРГЫЗПАТЕНТ)

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

к патенту Кыргызской Республики

---

---

(10) 2025128

(21) 4831264/SU

(22) 18.09.1990

(46) 01.10.1996, Бюл. №2, 1997

(71)(73) Штайнгервальд Арцнаймиттельверк ГмбХ, DE

(72) Альфред Шмидт, Ханс-Юрген Упмейер, DE

(56) Василенко В.Х. и др. Язвенная болезнь. М.: Медицина, 1987, с. 217-229

(54) Средство для лечения воспалительных заболеваний пищевода и воспалительных и язвенных заболеваний желудочно-кишечного тракта

(57) Изобретение относится к применению диметилполисилоксана для лечения воспалительных заболеваний пищевода и воспалительных и язвенных заболеваний желудочно-кишечного тракту, например эзофагита, язвы желудка, язвы двенадцатиперстной кишки и гастритов. Диметилполисилоксан применяют вместе с силикагелем. 2 з. п. ф-лы. 8 табл.

Изобретение относится к области медикаментозного лечения заболеваний пищевода и желудочно-кишечного тракта.

Антиспенивающий эффект диметилполисилоксана хорошо изучен и уже используется терапевтами против вздутия кишечника и при подготовке сонографии.

Было обнаружено, что диметилполисилоксан особенно эффективно может быть использован для лечения воспалительных и язвенных заболеваний желудочно-кишечного тракта. Антиспенивающий эффект диметилполисилоксана согласуется с другими физико-химическими свойствами, например с пленкообразованием и пристеночной адгезией. Неожиданно было установлено, что диметилполисилоксан можно вводить орально без отрицательных последствий также в течение продолжительных промежутков времени, чтобы в пищеводе и желудочно-кишечном тракте человека образовать и поддерживать защитный слой, который способствует процессу выздоровления при заболеваниях названного вида.

Названное средство, согласно изобретению, особенно успешно применяется для лечения заболеваний пищевода, желудка и верхней тонкой кишки, например эзофагита, язв (желудка и двенадцатиперстной кишки) и гастритов.

Эффективность использования диметилполисилоксана, согласно изобретению,

повысится, если это средство принимать в сочетании с силикагелем.

Созданная этим средством в пищеводе и желудочно-кишечном тракте оболочка приобретает благодаря этому структуру геля. Этот слой очень похож на физиологическую слизь, например, на желудочную слизь, которая обеспечивает защиту слизистой оболочки пищевода и желудочно-кишечного тракта.

Благодаря целенаправленному применению предложенных средств достигается то, что слизистая оболочка пищевода и желудочно-кишечного тракта через продолжительный промежуток времени в результате соответствующего приема в течение дней, недель или месяцев получает покрытие, защищающее ее от агрессивных веществ желудочно-кишечного тракта, которыми являются, например, соляная кислота и пищеварительные ферменты. Защита, достигнутая с помощью применяемого в соответствии с изобретением средства, обеспечивает, во-первых, ограничение активности разрушающих ткани механизмов и, во-вторых, сравнительно не нарушающее восстановление стенок или новообразований клеток, а также при очистке язвы. Применяемое, согласно изобретению, средство способствует также повышению значения рН (блокирование повышенных значений кислотности) желудка. Самочувствие пациента благодаря приему этого средства улучшается; у пациента, зачастую страдающего повышенной кислотностью, исчезает изжога.

#### Исследования.

Исследованы были в зависимости от дозы и времени:

1. Распределение диметилполисилоксана и образование из него пленки в желудке.
2. Распределение диметилполисилоксана и образование из него пленки в двенадцатиперстной кишке.

В качестве добровольных пробандов (испытуемых) были привлечены 8 здоровых 3 мужчин в возрасте 25-40 лет (табл. 1). Исследование было проведено как контролируемое, осуществляющееся по перекрестному методу исследование первой фазы при произвольном выборе пробандов. Для перекрестного исследования пробанды были распределены по принципу случайного выбора и подразделены по двум видам дозировки. Исследования производились с интервалом в 7 дней.

Были применены две дозировки для каждого испытуемого по перекрестному методу:

Дозировка 1: 80 мг диметилполисилоксана (две жевательные таблетки диметилполисилоксана по 40 мг).

Дозировка 2: 160 мг диметилполисилоксана (четыре жевательных таблетки диметилполисилоксана по 40 мг).

Состав диметилполисилоксана показан в табл. 8.

Непосредственно перед и во время исследования был запрещен прием других медикаментов. В день исследования не разрешалось, кроме того, курить.

#### Контрольные исследования.

Перед началом исследования был составлен всесторонний анамнез, в дополнение к нему были проведены терапевтические и неврологические базисные исследования. Кроме того, были собраны данные лабораторных исследований.

В течение двух дней, выделенных для исследований, все пробанды были подвергнуты следующим гастроэнтерологическим динамическим исследованиям:

1. Гастроскопии с регистрацией состояния пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки непосредственно перед разжевыванием таблетки диметилполисилоксана.

2. Тем же исследованиям, включая регистрацию через 30 мин после приема жевательных таблеток диметилполисилоксана.

3. Тем же исследованиям, включая регистрацию через 2 ч после разжевывания таблеток диметилполисилоксана.

Исследования производились с каждым пробандом дважды, в каждом случае с

альтернативной дозировкой при интервале в 7 дней. При втором динамическом исследовании в процессе каждой гастроскопии производилось также измерение значения pH содержимого желудка.

Пробандам не разрешалось перед каждым приемом медикаментов и гастроскопией принимать, по меньшей мере, в течение 6 ч пищу и жидкости.

Во время подготовки к эндоскопии каждому пробанду подкожно вводили 0.5 мг антропина в 1 мл раствора NaCl. Для местной анестезии полости рта и глотки применяли 1 %-ный раствор "Новесцине Вандер" (оксибупрокайн-HCl).

Гастроscopicкие исследования производились с помощью прибора Лимпус, тип Р<sub>10</sub>. Регистрацию осуществляли посредством визуальной оценки и с помощью фотографии.

#### Результаты.

##### 1. Изменение значения pH желудка.

В табл. 2 дан обзор изменений pH желудка, который включает значения pH, полученные непосредственно перед приемом лекарства и спустя 2 ч после приема лекарства.

Введение диметилполисилоксана приводит к значительному повышению значения pH. т.е. к ярко выраженному сдвигу от сильно кислой области в направлении к щелочной области, причем это происходит независимо от количества принятых таблеток. Несмотря на небольшое число испытуемых это различие на уровне 5 % является показательным.

Пробанд 7 был исключен из подсчета результатов, так как у него был обнаружен большой рубец на луковице и, кроме того, значение pH у него уже приближалось к щелочной области (оно равнялось 6.05 или 6.83).

##### 2. Образование пленки.

В табл. 3 приведены суммарные данные об отдельных результатах, содержащихся в табл. 4-7. В задачу исследования входило наблюдение и регистрация двухчасового пребывания диметилполисилоксана (после введения жевательных таблеток) в желудке и двенадцатиперстной кишке. Результаты однозначны. Уже введение двух таблеток диметилполисилоксана (80 мг) вызывает у всех пробандов реакцию. Эта реакция становится еще более заметной при введении четырех таблеток (160 мг) диметилполисилоксана.

При введении 360 мг на слизистой оболочке желудка у 7 из 8 пробандов было обнаружено относительно много молокообразного секрета в качестве параметра наблюдения.

Отдельные результаты (или обобщаемые результаты) зафиксированы в табл. 4-7.

Анализ результатов визуальных наблюдений и фотодокументации позволяет сделать вывод о том, что диметилполисилоксановые жевательные таблетки или диметилполисилоксан в состоянии образовать адгезивную пленку на слизистой оболочке желудка, а также в проксимальной части двенадцатиперстной кишки.

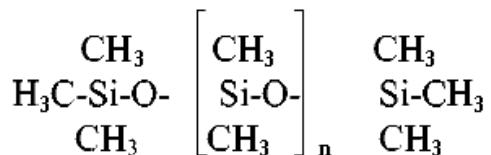
Положительное влияние приема диметилполисилоксана на значение pH было подтверждено испытанием по признаку предшествующему заболеванию ( $\text{pH} < 0.05$ , двухстороннее). Однако влияние количества таблеток на повышение значения pH не было установлено.

У пробанда 7 был обнаружен рубец на луковице без стеноза. Вследствие высокого значения pH он не был включен в исчисление итоговых данных.

Диметилполисилоксан получают гидролизом и поликонденсацией дихлордиметилсилана и хлортриметилсилана. Различные типы отличаются номинальной вязкостью, которую обозначают номером, стоящим при названии вещества.

Степень полимеризации ( $n = 20\text{-}400$ ) такова, что кинематическая вязкость простирается от 20 до  $1000 \text{ mm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$  (от 20 до 1000 центисток).

Структурная формула диметилполисилоксана:



Во время указанных исследований для изготовления жевательных таблеток применяли силиконовый антивспениватель S 184 фирмы Вакер Хеми. Равноценные результаты достигаются также с помощью диметилполи-силоксана или силиконовых масел, имеющих кинематическую вязкость в диапазоне 100-10000  $\text{мм}^2 \cdot \text{с}^{-1}$ , предпочтительно 300-3000  $\text{мм}^3 \cdot \text{с}^{-1}$ .

В качестве высокодисперской двуокиси кремния применяли аэрозоль 2000.

### Формула изобретения

1. Применение диметилполисилоксана в качестве средства для лечения воспалительных заболеваний пищевода и воспалительных и язвенных заболеваний желудочно-кишечного тракта.
2. Применение средства по п. 1 с добавкой силикагеля.
3. Применение средства по пп. 1 и 2 с кинематической вязкостью в диапазоне 100 - 10000  $\text{мм}^2 \cdot \text{с}^{-1}$ .

Таблица 1

Показатель	Среднее значение	Разброс	Минимум	Максимум	Центральное значение
Возраст, г	32.15	4.51	25	40	31.3
Рост, см	179.75	7.31	170	191	181
Масса, кг	78	7.68	63	90	77
Систолическое кровяное давление, мм рт.ст.	116	9.99	101	130	114.5
Диастолическое кровяное давление, мм рт.ст.	78.62	8.44	62	90	81
Пульс, уд/мин	63.5	10.94	53	88	60.5

Таблица 2

### Измерение значения pH желудка в результате приема диметилполисилоксана

Показатель	Значение pH у пробанда							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Перед приемом	1.80	1.96	1.92	1.98	1.51	2.11	6.03	1.69
Через 30 мин после приема лекарства	2.06	-	-	-	-	-	-	-
Через 2 ч после приема	2.15	2.04	4.48	7.49	3.84	2.32	6.83	2.67
Количество таблеток	2	4	4	2	2	2	4	2

Таблица 3

### Положительная реакция при приеме

## жевательных таблеток диметилполисилоксана

2* и 4** таблетки диметилполисилоксана*		
Положительная реакция	Отсутствие реакции	Итого
8	0	8

\* - Реакция у 5 из 8 пробандов выразилась в выделении минимального количества молокообразного секрета.

\*\* - Реакция у 1 из 8 пробандов выразилась в выделении минимального количества молокообразного секрета, у прочих - в выделении относительно большого количества молокообразного секрета.

Таблица 4  
Результаты первого исследования

Пробанд	Момент исследован	Количество таблеток	Результаты исследования
1	2	3	4
1	1	4	Признаки гастрита антрума. Двенадцатиперстная кишка, желудок и пищевод не обнаруживают видимых отклонений при макростатическом наблюдении.
1	2	4	На дне желудка желудочный сок молокообразный, мутный, с хлопьями.
1	3	4	Только минимальные остатки на дне желудка. Остальное пространство свободно вплоть до глубокой области двенадцатиперстной кишки.

Продолжение таблицы 4

1	2	3	4
2	1	2	Признаки легкого гастрита антрума. Двенадцатиперстная кишка, желудок и пищевод не обнаруживают заметных отклонений при макроскопическом наблюдении.
2	2	2	На дне желудка желудочный сок молокообразный, мутный, с хлопьями.
2	3	2	На дне желудка все еще обнаруживается молокообразное вещество. Двенадцатиперстная кишка и антрум свободны.
3	1	2	Небольшая грыжа пищеводного отверстия диафрагмы с рефлюксом 0-1 степени. Двенадцатиперстная кишка, желудок и пищевод не обнаруживают видимых отклонений при макроскопическом наблюдении.
3	2	2	На дне желудка желудочный сок молокообразный, мутный, с хлопьями.
3	3	2	Незначительные остатки молокообразных, содержащих хлопья отложений. Дно желудка плоское, покрыто пленкой. Двенадцатиперстная кишка свободна.

4	1	4	Двенадцатiperстная кишка, желудок и пищевод не обнаруживают заметных отклонений при макроскопическом наблюдении.
4	2	4	На дне желудка желудочный сок молокообразный, мутный и с хлопьями.
4	3	4	Слегка мутный, молокообразный желудочный сок. Двенадцатiperстная кишка, желудок, пищевод не обнаруживают видимых отклонений.
5	1	4	Небольшая грыжа пищеводного отверстия диафрагмы с рефлюкс-эзофагитом (0-1 степени). Двенадцатiperстная кишка, желудок и пищевод не обнаруживают заметных отклонений при макроскопическом наблюдении.
5	2	4	Антрум имеет струпвидное покрытие на дне. Очень мутная, молокообразная жидкость.
5	3	4	Остатки молокообразных хлопьев на дне. Отдельные бляшки в антруме. Двенадцатiperстная киш카 свободна.
6	1	4	Двенадцатiperстная кишка, желудок и пищевод не обнаруживают заметных отклонений.
6	2	4	Отдельные беловатые молокообразные пятнышки в антруме. Мутный, молокообразный налет на дне.
6	3	4	Очень мутная, молокообразная жидкость, скопившаяся на дне. Отдельные бляшки в антруме. Двенадцатiperстная кишка свободна.
7	1	2	Рубцы на луковице без стеноза. Желудок и пищевод не обнаруживают видимых отклонений.
7	2	2	Жидкотекучие, молокообразные отложения на дне, антрум и двенадцатiperстная кишка свободны.

Продолжение таблицы 4

1	2	3	4
7	3	2	Слегка пятнистый, молокообразный налет на дне желудка. Двенадцатiperстная кишка и антрум свободны.
8	1	2	Двенадцатiperстная кишка, желудок и пищевод не обнаруживают видимых отклонений.
8	2	2	Жидкотекучий, однако мутный молокообразный секрет на дне, пленкообразное покрытие. Антрум, 12-perстная кишка свободны.
8	3	2	Жидкотекучий, молокообразный секрет в виде пленкообразного покрытия. Секрет мутный. Антрум, двенадцатiperстная кишка свободны.

Примечание. Моменты: 1 - непосредственно перед приемом лекарства,

2 - через полчаса после приема лекарства,

3 - через 2 ч после приема лекарства.

Таблица 5

Результаты второго исследования (через 7 дней)

Пробанд	Момент* проведения исследования	Количество таблеток	Результаты исследования
1	2	3	4
1	1	2	Двенадцатiperстная кишка, пищевод, желудок не обнаруживают видимых отклонений. Явное улучшение течения гастрита антрума наблюдено макроскопически. pH 1.80.
1	2	2	Явное уменьшение молокообразного секрета и пленочного покрытия. Прочие результаты без изменения. pH 2.06.
1	3	2	Минимальное количество молокообразного секрета на дне. Двенадцатiperстная кишка и желудок не обнаруживают заметных отклонений. pH 2.15.
2	1	4	Снова признаки легкого гастрита антрума. Двенадцатiperстная кишка, желудок и пищевод не обнаруживают видимых отклонений. pH 1.96.
2	2	4	Очень много густотекучего молокообразного секрета на дне. Антрум свободен.
2	3	4	Очень много густотекучего молокообразного секрета на дне. Антрум, двенадцатiperстная кишка свободны. pH 2.04.
3	1	4	Небольшая грыжа пищеводного отверстия диафрагмы с рефлюксом 0-1 степени. Отклонения двенадцатiperстной кишки, желудка и пищевода макроскопически не обнаруживаются. pH 1.92.
3	2	4	Много густотекучего молокообразного секрета в антруме и на дне. Двенадцатiperстная кишка свободна.
3	3	4	Очень много остатков молокообразной пленки и секрета в антруме и на дне. Двенадцатiperстная кишка свободна. pH 4.48.
4	1	2	Отклонения в двенадцатiperстной кишке, желудке и пищеводе макроскопически не обнаруживаются. pH 1.98.
4	2	2	Минимальное количество молокообразного секрета на дне. Двенадцатiperстная кишка и антрум свободны.

4	3	2	Только остатки мутного, молокообразного секрета на дне. Двенадцатiperстная кишка и антрум свободны. pH 7.49.
5	1	2	Небольшая грыжа пищеводного отверстия с рефлюкс-эзофагитом (степень 0-1). pH 1.51.

## Продолжение таблицы 5

1	2	3	4
5	2	2	Минимальное количество молокообразного секрета в теле желудка в антруме. Двенадцатiperстная кишка свободна.
5	3	2	Небольшое количество мутного секрета на дне. Антрум, двенадцатiperстная кишка свободны. pH 3.84.
6	1	2	Двенадцатiperстная кишка, желудок и пищевод не обнаруживают видимых отклонений. pH 2.11.
6	2	2	Небольшое количество молокообразного мутного секрета на дне и в теле желудка.
6	3	2	Минимальное количество секрета в двенадцатiperстной кишке и в желудке. pH 2.32.
7	1	4	Рубцы на луковице без стеноза. Желудок и пищевод не обнаруживают видимых отклонений. pH 6.03.
7	2	4	Немного молокообразного мутного секрета на дне. Антрум и двенадцатiperстная кишка свободны.
7	3	4	Минимальное количество секрета на дне без молочного помутнения. Двенадцатiperстная кишка и антрум свободны. pH 6.83.
8	1	4	Двенадцатiperстная кишка, желудок и пищевод не обнаруживают видимых отклонений. pH 1.69.
8	2	4	Минимальное количество молокообразного секрета в виде пленочного покрытия. Неразжеванные таблетки в теле желудка. Двенадцатiperстная кишка свободна.
8	3	4	Теперь очень много мутного молокообразного секрета в виде пленочного покрытия на дне. Тело желудка, двенадцатiperстная кишка и антрум свободны. pH 2.67

Примечание. \*Моменты: 1 - непосредственно перед приемом лекарства,  
 2 - через полчаса после приема лекарства,  
 3 - через 2 ч после приема лекарства.

Таблица 6

Свободная таблица результатов исследования  
лечебных свойств диметилполисилоксана

Показатель	Кол-во пропандов	Частотность наблюдений				
		при приеме		в соответствующий момент проведения испытаний		
		двух таблеток	четырех таблеток	2	3	2+3
1	2	3	4	5	6	7
Признаки гастрита антрума	2	-	-	-	-	-
Улучшение течения гастрита антрума, установленное макроскопически	1	"	"	"	"	"
Двенадцатиперстная кишка и антрум свободны	6	6	4	-	4	6
Двенадцатиперстная кишка свободна	3	-	3	1	2	-
Тело желудка свободно	1	-	1	-	1	-
Минимальное количество (мало молокообразного секрета)	6	5	1	2	2	2
Минимальное количество (остатки пятнистых молокообразных отложений)	4	2	2	1	3	
Отдельные бляшки в антруме	2	0	2	0	2	-
Молокообразный мутный желудочный сок с хлопьями	4	2	2	2		2
Молокообразные отложения	5	3	2	2	1	2
Очень много жидкотекучего молокообразного секрета	3	0	3	1	1	1
Очень много остатков молокообразного покрытия и секрета	1	0	1		1	

Таблица 7

## Исследование лечебных свойств диметилполисилоксана

Показатель	Номер про- банда	Дата	Количество таблеток	Момент (время) проведения испытания
1	2	3	4	5
Признаки гастрита антрума	1	15.3		1
Улучшение в течении гастрита антрума установлено макростатическим наблюдением	1	22.3		1
Признаки гастрита антрума	2	15.3		1 1
	1	22.3		
Небольшая грыжа пищеводного отверстия диафрагмы	3	15.3		1
Небольшая грыжа пищеводного отверстия диафрагмы	3	22.3		1 1 1
	5	15.3		
	5	22.3		
Рубцы на луковице без стеноза	7	15.3		1 1
	7	22.3		
Двенадцатиперстная кишка и антрум свободны	2	15.3	2	3
	3	15.3	2	3
	4	22.3	2	2 и 3
	5	22.3	2	2 и 3
	7	15.3	2	2 и 3
	8	15.3	2	2 и 3
	2	22.3	4	2 и 3
	4	15.3	4	3
	7	22.3	4	2 и 3
	8	22.3	4	3
Двенадцатиперстная кишка свободна	5 6 8	15.3	4	3
		15.3	4	3
		22.3	4	2
Тело желудка свободно	8	22.3	4	3
Минимальное количество молокообразного секрета (в желудке не разжеванные таблетки)	8	22.3	4	2
Минимальное количество молокообразного секрета на дне	1	22.3	2	2 и 3

## Продолжение таблицы 7

1	2	3	4	5
Минимальное количество молокообразного секрета на дне	4	22.3	2	2 и 3
	5	22.3	2	3
	6	22.3	2	2
Минимальное количество молокообразного секрета в теле желудка и антруме	5	22.3	2	2
	6	22.3	2	2
Дно с минимальным количеством пятнистых, молокообразных отложений	7	15.3	2	2
	1	15.3	4	3
Немного молокообразного секрета на дне	7	22.3	4	2
Желудок содержит минимальное количество пятнистых молокообразных отложений	7	15.3	2	3
Минимальное количество секрета в двенадцатиперстной кишке и антруме	6	22.3	2	3
Минимальное количество секрета на дне без молокообразного помутнения	7	22.3	4	3
Отдельные беловатые пятнышки в антруме	6	15.3	4	2
Мельчайшие остатки молокообразных, содержащих хлопья отложений	3	15.3	2	3
Остатки молокообразных хлопьев на дне желудка	5	15.3	4	3
Отдельные бляшки в антруме	5	15.3	4	3
	6	15.3	4	3
Молокообразный мутный, содержащий хлопья желудочный сок на дне желудка.	2	15.3	2	2 и 3
	3	15.3	2	2
	1	15.3	4	2
	4	15.3	4	2 и 3
Жидкотекучие молокообразные отложения на дне желудка.	7	15.3	2	1
	8	15.3	2	2 и 3
Дно желудка плоское, имеет пленкообразное покрытие	3	15.3	2	3
Антрум и дно желудка имеет струповидное молокообразное покрытие	5	15.3	4	2

Дно желудка имеет мутное молокообразное покрытие	6	15.3	4	2 и 3
Очень много густотекучего молокообразного секрета на дне желудка	3	22.3	4	2 и 3
	2	22.3	4	2
Очень много густотекучего молокообразного секрета в антруме	3	22.3	4	2

Продолжение таблицы 7

1	2	3	4	5
Очень много мутного молокообразного секрета в виде пленочного покрытия на дне желудка	8	22.3	4	3
Очень много остатков молокообразного покрытия и секрета на дне желудка	3	22.3	4	3
Очень много остатков молокообразного покрытия и секрета в антруме	3	22.3	4	3

Таблица 8  
Жевательная таблетка диметилполисилоксана, 40 г

Компоненты	Состав одной таблетки, мг
I. 1) Диметилполисилоксан ДАБ-9 ("Немецкая фармакопея", 9-е издание)	40.000
2) Высокодисперсная двуокись кремния ДАБ-9	12.555
3) Мятное масло ДАБ-9	0.300
Анисовое масло ДАБ-9	0.033
4) Микрокристаллическая целлюлоза ДАБ-9	200.000
II. 5) Маннитол ДАБ-9	338.111
6) Сахарин-натрий ДАБ-9	0.667
7) Карбоксиметилцеллюлоза-натрий ДАБ-9	1.667
III. 9) Стеарат магния ДАБ-9	3.333
10) Кукурузный крахмал ДАБ-9	3.333

Ответственный за выпуск

Ногай С.А.

Кыргызпатент, 720021, г.Бишкек, ул. Московская, 62, тел. (312) 680819, 681641, факс (312) 681703