

# PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

**1999 - 3808**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>:

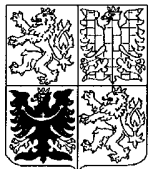
**A 61 K 31/715**

**A 61 K 9/08**

**A 61 P 1/04**

**A 61 P 1/14**

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **23.04.1998**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **30.04.1997 30.04.1997**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1997/9708773 1997/9708772**

(33) Země priority: **GB GB**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **12.04.2000**  
(Věstník č. 4/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/GB98/01188**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO98/48814**

(71) Přihlašovatel:

**RECKITT & COLMAN PRODUCTS  
LIMITED, London, GB;**

(72) Původce:

**Banning Douglas, London, GB;  
Graig Duncan Quinell Mackenzie, St. Albans,  
GB;  
Joliffe Ian Gordon, Cottingham, GB;  
Hampson Frank Chadwick, Hedon, GB;  
Field Paul Frederick, Hull, GB;  
Onsoyen Edvar Jarle, Drammen, NO;  
Kristensen Ase Hanne, Oslo, NO;  
Dettmar Peter William, Patrington, GB;**

(74) Zástupce:

**Zelený Pavel JUDr., Hálkova 2, Praha 2,  
120 00;**

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Tekuté alginatové prostředky**

(57) Anotace:

Tekuté kapalně prostředky, které obsahují vysokou koncentraci alginátu sodného a hydrogenuhličitanu alkalického kovu, ve kterých má alginát sodný průměrný poměr zbytků kyseliny mannuronové ku zbytkům kyseliny guluronové (M/G) alespoň 0,6 : 1. Dále se týká alginátu nebo kyseliny alginové pro přípravu léčiva pro vytváření ochranného povlaku na gastrointestinální slizniční tkáň, jeho použití a prostředků, které ho obsahují.

**CZ 1999 - 3808 A3**

### Oblast techniky

Tento vynález se týká prostředků obsahujících alginaty nebo kyselinu alginovou, způsobem jejich přípravy a zejména použití těchto prostředků pro léčbu refluxní ezofagitidy, gastritidy, dyspepsie nebo vředové choroby a také použití těchto prostředků jako přípravků s cíleným přísunem a/nebo trvalým uvolňováním.

Přítomný vynález se dále týká přípravy prostředků s tekutým kapalným alginatem sodný a obzvláště přípravy těchto prostředků pro léčení refluxní ezofagitidy, gastritidy, dyspepsie nebo vředové choroby nebo pro použití jako prostředků s trvalým uvolňováním nebo cíleným přísunem.

### Dosavadní stav techniky

Alginaty mohou být nalezeny a izolovány z různých druhů, obzvláště z řas patřících k řádu *Phaeophyceae* a z půdních bakterií, jako jsou *Azotobacter vinelandii* a *Azotobacter crococcum* a několik kmenů bakterie *Pseudomonas*. Běžné algální zdroje alginatů zahrnují *Laminaria digitata*, *Ecklonia maxima*, *Macrocystis pyrifera*, *Lessonia nigrescens*, *Ascophyllum nodosum*, *Laminaria japonica*, *Durvillea antartica*, *Durvillea potatorum* a *Laminaria hyperborea*.

Alginaty jsou soli kyseliny alginové, což je přímý heteropolysacharid obsahující jednotky kyseliny  $\beta$ -D-mannuronové (nazývané M jednotky) a kyseliny  $\alpha$ -L-guluronové (nazývané G jednotky).

Kyselina alginová a alginaty mohou obsahovat homopolymerní sekvence kyseliny mannuronové, známé jako M bloky, homopolymerní sekvence kyseliny guluronové, známé jako G bloky a smíšené sekvence z jednotek kyseliny mannuronové a guluronové známé jako MG nebo alternující bloky. Hypotetický schematický příklad struktury typického alginatového řetězce je uveden dále:

GMMMMMMGGGGGGGGGMGMGMGMGMGMGGGGGGGM

M blok      G blok      MG blok      G blok

Alginaty obvykle obsahují všechny tři různé bloky a každý blok obsahuje přibližně tři až přibližně dvacet monomerních (M nebo G) jednotek. Distribuce M, G a MG bloků a také relativní množství M a G jednotek se liší v závislosti na druhu, ze kterého je alginat izolován, a v případě větších rostlin v závislosti na části rostliny (například stonek nebo list), ze které je alginat izolován.

Alginaty jsou také používány v různých jiných produktech, jako například v potravinách, dentálních produktech a v kosmetice. Alginaty jsou obzvláště v těchto případech vhodné jako gelující, zahušťovací, stabilizační, bobtnající a viskozitu dodávající přípravky. Konkrétní používané alginaty mohou být vybrány na základě jejich konkrétních vlastností, které mohou záviset na distribuci M bloků, G bloků a MG bloků a na relativním množství M a G monomerních jednotek.

Refluxní ezofagitida vzniká, když dochází k průniku malých množství žaludeční šťávy, potravy a/nebo žlučových kyselin do nižších úseků jícnu a způsobuje zde zánět

provázený bolestí, který se může manifestovat jako pálení žáhy.

Jedním z přístupů k problému refluxní ezofagitidy je podávání přípravku, který při kontaktu se žaludeční kyselinou vytváří želatinovou pěnu sycenou oxidem uhličitým nebo vrstvou, která se vznáší na žaludečním obsahu. Pokud dojde k refluxu, je to ta vrstva, která se dostane do jícnu před žaludečním obsahem, čímž ochraňuje sliznici před dalším drážděním. Známé prostředky tohoto typu zahrnují pevné prostředky ve formě prášku nebo tablet, které obsahují kyselinu alginovou, hydrogenuhličitan sodný a látky charakteru antacid; nebo kapalně prostředky obsahující alginat sodný, hydrogenuhličitan sodný a uhličitan vápenatý, na trhu dostupné pod obchodním názvem GAVISCON (TM Reckitt & Colman Products Ltd.) V našem britském patentu č. 1 524 740 popisujeme tyto kapalně prostředky.

Současným problémem s kapalnými alginatovými prostředky výše uvedeného typu je velikost dávky, která musí být podávána (až 20 ml čtyřikrát za den). To znamená velká množství prostředků, které nelze pohodlně transportovat, a která zabírají mnoho prostoru v lékárnách, skladech atd.

Cílem přítomného vynálezu je proto poskytnout koncentrovanější produkty a tím redukovat relativní objem dávky.

#### **Podstata vynálezu**

Z jednoho pohledu jsme našli, že pouhé zdvojnásobení koncentrace všech složek v běžných prostředcích s alginatem sodným vede ke vzniku prostředků, které jsou

příliš husté na to, aby mohly být dávkovány z lahve a mohou být dokonce příliš husté i pro pohodlné spolknutí.

Na druhé straně jsme našli, že částečné snížení koncentrací hydrogenuhličitanu sodného v těchto produktech snižuje výchozí viskozitu na zjevně přijatelné hladiny, při kterých je dosaženo tekutosti. Pokud jsou však koncentrace hydrogenuhličitanu sodného příliš sníženy, dojde v žaludku k nepřiměřené produkci oxidu uhličitého a nepřiměřené tvorbě vrstvy.

Navíc jsme našli, že prostředky s vysokými koncentracemi běžných alginátů sodných a nízkými koncentracemi hydrogenuhličitanu sodného mají druhou vážnou vadu, totiž pokud poklesnou skladovací teploty příliš nízko, dochází k ireverzibilní ztrátě jejich tekutých vlastností. Speci-  
ficky, pokud jsou tyto prostředky skladovány při teplotách nižších než 5 °C po dobu 48 hodin nebo déle, zůstanou příliš husté pro nalévání, i po jejich ohřátí na teplotu místnosti a vydatném protřepávání. Teploty 5 °C a nižší se běžně používají pro dlouhodobé skladování komerčních produktů ve skladech nebo pro transport na dlouhé vzdálenosti.

Dalším přístupem navrženým pro léčbu jícnových nebo žaludečních chorob je použití látky, která poskytne ochrannou vrstvu na hlenu nebo na sliznici gastrointestinálního traktu.

Látky navržené jako takováto mukoprotektiva nebo bioadhesiva zahrnují antacidum sukralfát a různé polymery jako polyakrylaty, zesítené polyakrylaty (například Carbopols a Polycarbophil od firmy B. F. Goodrich), natriumkarboxymethylcelulóza a chitosany.

Alginaty nebyly obecně přijaty jako bioadhesiva, což může být v důsledku buď mnoha způsobů používaných pro bioadhesi nebo, jak přítomní původci vynálezu věří, v důsledku používání špatně charakterizovaných alginatů.

Následně, s ohledem na účel přítomného vynálezu poskytnout koncentrovanější produkty a tím snížit relativní dávkový objem, existuje potřeba vodného tekutého kapalného prostředku, který obsahuje vysokou koncentraci alginatu sodného a hydrogenuhličitanu alkalického kovu, aby byl poskytnut koncentrovanější produkt, který má snížený relativní dávkový objem.

S ohledem na bioadhesivitu alginatů, existuje dále potřeba alginatu nebo kyseliny alginové pro vytvoření účinného ochranného povlaku gastrointestinální sliznice pokud s ní přijde do kontaktu, což nebylo dosud dosažitelné.

Původci vynálezu nyní neočekávaně našli, že potíže se zahuštěním vztahující se na tekuté prostředky mohou být odstraněny použitím určitých forem alginatu sodného.

Alginat sodný zahrnuje zejména sodnou sůl kyseliny alginové, což je směs polyuronových kyselin složená ze zbytků kyselin D-mannuronové a L-guluronové, jak je popsáno výše. Může být získána z řasy náležející k řádu *Phaeophyceae*.

Obecně byly alginaty s vysokými poměry zbytků kyseliny guluronové ve dříve užívaných tekutých alginatových produktech preferovány. Obvykle se používají látky s poměry zbytků kyseliny mannuronové a guluronové přibližně 0,4 : 1 (t.j. 4 zbytků kyseliny mannuronové na 10 zbytků kyseliny guluronové).

Ve výše popsaných prostředcích pro terapii refluxní ezofagitidy bylo jako důležité zvaženo vytvoření gelatinosní pěny nasycené oxidem uhličitým nebo vrstvy o co nejvyšší tloušťce. Důležitým faktorem pro sílu vrstvy je zesílení alginatů v přítomnosti vícemocného iontu, například prostřednictvím zahrnutí uhličitanu vápenatého ve výše popsaném prostředku.

K zesílení prostřednictvím vícemocného iontu dochází nejvíce mezi zbytky kyseliny guluronové v řetězcích alginatu a z tohoto důvodu obsahují prostředky vytvářející vrstvu výše popsaného typu alginaty bohaté na G jednotky. Ty jsou také známé jako alginaty „bohaté na G“, (podobně alginaty bohaté na M jednotky jsou také známy jako alginaty „bohaté na M“).

Obvykle mají alginaty bohaté na G poměr zbytků kyseliny mannuronové ke zbytkům kyseliny guluronové (dále jen M/G hodnoty) 2/3 nebo méně.

Původci vynálezu nyní překvapivě našli, že výše popsané problémy se zahuštěním mohou být odstraněny použitím alginatů sodných, které mají vyšší poměry zbytků kyseliny mannuronové ke zbytkům kyseliny guluronové než ty, které byly dříve používány v tekutých produktech.

Proto je podle prvního aspektu přítomného vynálezu poskytnut vodný tekutý kapalný prostředek obsahující vysokou koncentraci alginatu sodného a hydrogenuhličitanu alkalického kovu, ve kterém má alginat sodný poměr zbytků kyseliny mannuronové ke zbytkům kyseliny guluronové nejméně 0,6:1. Tyto prostředky jsou s výhodou vhodné pro použití jako farmaceutické prostředky.

Tyto prostředky jsou tekuté při teplotě místnosti a dále tuto vlastnost opět nabývají při zahřívání, které následuje delší skladování při teplotách nižších než 5 °C po dobu 6 týdnů nebo více (ačkoliv může být třeba přiměřeně vydatné protřepávání).

Tekutým se zamýšlí, že prostředky podle přítomného vynálezu budou rovnoměrně téci při teplotě místnosti (popřípadě po přiměřeně vydatném protřepávání), takže jeho dávky, například 5 ml, mohou být odměřeny s rozumnou přesností. Například reprodukovatelné dávky nízké jako například 5 ml mohou být dávkovány z lahví se šroubovacím uzávěrem s průměrem hrdla 1,5 cm, nebo z plastických vytlačitelných lahví, které mají dávkovací otvor tak malý jako je 5 mm v průběhu.

Je známo, že zvyšování obsahu zbytků kyseliny mannuronové v alginatu sodném může vést k redukci koherence vrstev tvořenou vrstvou tvořícími prostředky při kontaktu se žaludeční kyselinou. Proto musí být s výhodou ustanovena rovnováha mezi zvyšováním obsahu zbytků kyseliny mannuronové v alginatu sodném pro redukci problémů se zahušťováním, ale ne zvyšovat ho až do té míry, že by v žaludku následně nedošlo k vytvoření účinných vrstev.

Proto je v prostředcích podle přítomného vynálezu průměrný poměr zbytků kyseliny mannuronové ku zbytkům kyseliny guluronové v alginatu sodném s výhodou 0,65 : 1 až 3 : 1, výhodněji 0,65 : 1 až 1,5 : 1, nejvýhodněji 0,7 : 1 až 1,3 : 1 a obzvláště 0,75 : 1 až 1,1 : 1.

Alginat sodný používaný v prostředcích podle přítomného vynálezu může obsahovat látky z jednoho zdroje,



všechny s přibližně stejnými poměry zbytků kyseliny mannuronové ku zbytkům kyseliny guluronové, nebo s výhodou je to směs látek s různými poměry zbytků kyseliny mannuronové ku zbytkům kyseliny guluronové. S výhodou nejméně 50 % alginatu sodného má poměr zbytků kyseliny mannuronové ku zbytkům kyseliny guluronové vyšší než 0,8 : 1.

Nejvýhodněji nejméně 70 % alginatu sodného má poměr zbytků kyseliny mannuronové ku zbytkům kyseliny guluronové vyšší než 0,9 : 1.

Obzvláště výhodné jsou prostředky podle přítomného vynálezu, které obsahují směs alginatů sodných

kde

70 až 80 % alginatu sodného má poměr zbytků kyseliny mannuronové ku zbytkům kyseliny guluronové od 0,9 : 1 do 1,2 : 1 a

30 až 20 % alginatu sodného má poměr zbytků kyseliny mannuronové ku zbytkům kyseliny guluronové od 0,35 : 1 do 0,5 : 1.

Alginaty, které mají průměrné poměry zbytků kyseliny mannuronové ku zbytkům kyseliny guluronové vyšší než 0,6 : 1 mohou být extrahovány z mnoha zdrojů, například z *Laminaria digitata*, *Ecklonia maxima*, *Macrocystis pyrifera*, *Lessonia nigrescens*, *Ascophillum nodosum*, *Laminaria japonica*, *Durvillea antarctica*, *Durvillea potatorum* a z listů *Laminaria hyperborea*.

Prostředky podle přítomného vynálezu s výhodou obsahují alginaty sodné odvozené od *Laminaria hyperborea*.

Zdroje alginatů, které mají vhodné poměry zbytků kyseliny mannuronové ku zbytkům kyseliny guluronové pro provedení přítomného vynálezu mohou být získány například od společnosti Pronova Biopolymer. Tato společnost dodává různé jakosti alginatů, které se liší mimo jiné v molekulové hmotnosti a viskozitě.

Pro přípravu prostředků podle přítomného vynálezu se s výhodou použije alginat sodný s nízkým stupněm viskozity.

Jsou takové jakosti alginatu sodného, jejichž viskozita 10% hmotnost/objem vodného roztoku, při stanovování na Brookfield RVT viskozimetru při číslu otáček 3 při frekvenci 20 otáček za minutu při teplotě 20 °C, spadá do rozmezí 200 až 1500 mPa.s.

Koncentrace alginatu sodného v prostředcích podle přítomného vynálezu by měla být vyšší než v běžných prostředcích, například nejméně 8 % hmotnost/objem. S výhodou je koncentrace 9 až 20 %, výhodněji 10-15% hmotnost/objem a nejvýhodněji 10 až 11 % hmotnost/objem a obzvláště okolo 10 % hmotnost/objem.

Dále je podle tohoto aspektu přítomného vynálezu poskytnut způsob léčby refluxní ezofagitidy, gastritidy, dyspepsie nebo žaludečního vředu, který zahrnuje podání farmakologicky účinného množství vodného tekutého kapalného prostředku, který obsahuje:

- (a) 8 % až 15 % hmotnost/objem alginatu sodného, ve kterém je

průměrný poměr zbytků kyseliny mannuronové ke zbytkům kyseliny guluronové nejméně 0,6 : 1, a

(b) 0,1 až 8% hmotnost/objem hydrogenuhličitanu alkalického kovu.

Dále je podle tohoto aspektu přítomného vynálezu poskytnut farmaceutický prostředek pro léčbu refluxní ezofagitidy, gastritidy, dyspepsie nebo žaludečního vředu nebo pro použití jako prostředek s trvalým uvolňováním nebo cíleným dodáváním ve formě vodné tekuté kapaliny obsahující:

(a) 8 až 15 % hmotnost/objem alginatu sodného s nízkým stupněm

viskozity, ve kterém je poměr zbytků kyseliny mannuronové ku zbytkům kyseliny guluronové alespoň 0,6 : 1; a

(b) 0,1 až 8 % hmotnost/objem hydrogenuhličitanu alkalického

kovu.

Dále je poskytnut farmaceutický prostředek pro léčbu refluxní ezofagitidy, gastritidy, dyspepsie nebo žaludečního vředu nebo pro použití jako prostředek s trvalým uvolňováním nebo cíleným dodáváním ve formě vodné tekuté kapaliny obsahující:

(a) 8 až 15 % hmotnost/objem alginatu sodného s nízkým stupněm

viskozity, ve kterém je poměr zbytků kyseliny mannuronové ku zbytkům kyseliny guluronové alespoň 0,6 : 1; a

(b) 0,1 až 8 % hmotnost/objem hydrogenuhličitanu alkalického kovu; a

(c) v podstatě žádný další suspenzační prostředek (stabilizátor suspenze).

Co se týká potřeby alginatu nebo kyseliny alginové pro vytvoření účinného ochranného povlaku na sliznici gastrointestinálního traktu při styku s ní, bylo nyní s překvapením nalezeno, že určité stupně nebo typy alginatů mohou mnohem účinněji než jiné interagovat se složkami hlenu gastrointestinálního traktu za účelem vytvoření mukoadhezivního povlaku. Přesněji, bylo nalezeno, že tyto druhy alginatu interagují s mucinem, glykoproteinem, který je hlavní složkou slin a hlenu gastrointestinálního traktu. Interakce těchto alginatů s hlenem účinně posiluje gelu-podobnou strukturu hlenu, čímž poskytuje účinný mukoadhezivní povlak.

Proto je z druhého aspektu přítomného vynálezu poskytnut alginat nebo kyselina alginová, které mají poměr zbytků kyseliny mannuronové ku zbytkům kyseliny guluronové (MG) alespoň 1 (jedna) pro vytvoření ochranné vrstvy na gastrointestinální slizniční tkáni při kontaktu s ní, zejména pro použití v léčbě refluxní ezofagitidy, gastritidy, dyspepsie nebo žaludečního vředu a/nebo jako prostředek s trvalým uvolňováním nebo cíleným dodáváním.

Podle dalšího aspektu přítomného vynálezu je poskytnut farmaceutický prostředek pro tvorbu ochranného povlaku na gastrointestinální slizniční tkáni, obzvláště pro použití v léčbě refluxní ezofagitidy, gastritidy, dyspepsie nebo žaludečního vředu a/nebo pro použití jako prostředek s trvalým uvolňováním nebo cíleným dodáváním, a tento prostředek obsahuje alginat nebo kyselinu alginovou, ve kterých je poměr zbytků kyseliny mannuronové ku zbytkům

kyseliny guluronové alespoň 1, (M/G), pro vytvoření ochranného povlaku na gastrointestinální slizniční tkáni při kontaktu s ní, a farmaceuticky přijatelný nosič.

Farmaceuticky přijatelný nosič může být například voda, s výhodou deionizovaná voda.

S výhodou by také prostředek podle tohoto aspektu přítomného vynálezu měl být schopný vytvářet želatinovou pěnu sycenou oxidem uhličitým, nebo vrstvu, která plave na žaludečním obsahu, společně s tvorbou ochranného povlaku na sliznici gastrointestinálního traktu.

Následně je zde poskytnut farmaceutický prostředek pro tvorbu ochranného povlaku na gastrointestinální slizniční tkáni, výhodně pro použití v léčbě refluxní ezofagitidy, gastritidy, dyspepsie nebo žaludečního vředu a/nebo jako prostředek s trvalým uvolňováním nebo cíleným dodáváním obsahující:

(a) alginat nebo kyselinu alginovou, ve kterých je poměr zbytků kyseliny mannuronové ku zbytkům kyseliny guluronové (M/G) alespoň 1 pro vytvoření ochranného povlaku na gastrointestinální slizniční tkáni při styku s ní; a

(b) hydrogenuhličitan alkalického kovu.

Prostředek výhodně dále zahrnuje vícemocný kovový iont jako zesítující přípravek, obzvláště vápník nebo hliník, nejvýhodněji vápník.

Ve výhodném provedení tohoto aspektu přítomného vynálezu, zahrnuje prostředek podle přítomného vynálezu alespoň jeden alginat s vysokým obsahem M, který je účinný

ve vytváření ochranného povlaku ezofageální sliznice a dále nejméně jeden alginat s vysokým obsahem G, aby poskytoval želatinovou vrstvu nebo hustou pěnu sycené oxidem uhličitým.

Proto je v provedení tohoto aspektu podle přítomného vynálezu poskytnut tekutý kapalný prostředek obsahující:

i) celkem 1 až 10 % (s výhodou 2,0 až 10 %, výhodněji 2,5 až 8 %, zejména 4 až 6 %) dvou nebo více alginatů, z nichž 10 až 90 % zahrnuje alginat nebo kyselinu alginovou, ve kterých je poměr zbytků kyseliny mannuronové ku zbytkům kyseliny guluronové (M/G) alespoň 1, pro tvorbu ochranného povlaku gastrointestinální slizniční tkáně při styku s ní, a 90 až 10 % zahrnuje alginat nebo kyselinu alginovou, ve kterých není poměr zbytků kyseliny mannuronové ku zbytkům kyseliny guluronové (M/G) více než 2/3, aby se dostala hustá želatinová vrstva nebo pěna, a

(ii) hydrogenuhličitan alkalického kovu.

Prostředek podle tohoto provedení podle přítomného vynálezu s výhodou dále zahrnuje vícemocný kovový iont (například vápník, hliník a zejména vápník) jako zesítující přípravek.

Odborníkovi v oboru bude jasné, že za účelem přípravy tekutého kapalného přípravku by neměla být jeho viskozita příliš vysoká. Vhodný tekutý prostředek může proto například obsahovat relativně malé množství viskózního (s vysokou molekulovou hmotností) alginatu s vysokým obsahem M a relativně velké množství méně viskózního (s nižší molekulovou hmotností) alginatu s vysokým obsahem G. Podobně prostředek může vhodně obsahovat relativně vysoká množství méně viskózního (s nižší molekulovou hmotností) alginatu s

vysokým obsahem M a relativně malé množství viskóznějšího (s vysokou molekulovou hmotností) alginatu s vysokým obsahem G. I přípravky, které nevyhovují výše uvedeným limitům mohou být vhodné, například takové přípravky, který obsahuje přibližně stejná množství alginatů s vysokým obsahem M s nízkou viskozitou a alginatů s vysokým obsahem G s nízkou viskozitou (příčemž M/G hodnota je alespoň 1).

Tam, kde není vyžadováno, aby byl kapalný prostředek podle přítomného vynálezu tekutý, může být zahrnuto vyšší celkové množství alginatu (například do 20 %).

V ještě dalším provedení tohoto aspektu, mohou být prostředky podle přítomného vynálezu také poskytnuty ve formě tablety nebo jiné pevné jednotkové dávkové formy. Proto podle tohoto aspektu podle přítomného vynálezu je poskytnut prostředek v pevné jednotkové dávkové formě, který obsahuje:

- i) celkem 10 až 30 % (s výhodou 15 až 25 %, obzvláště 20 %) dvou nebo více alginatů, z nichž 10 až 90 % zahrnuje alginat nebo kyselinu alginovou, kde je poměr zbytků kyseliny mannuronové ku zbytkům kyseliny guluronové (M/G) nejméně 1, za účelem tvorby ochranného povlaku na gastrointestinální sliznici při kontaktu s ní, a kde 90 až 10 % zahrnuje alginat nebo kyselina alginová, kde poměr zbytků kyseliny mannuronové ku zbytkům kyseliny guluronové (M/G) není více než 2/3 za účelem poskytnutí husté želatinové vrstvy nebo husté pěny sycené oxidem uhličitým a
- ii) hydrogenuhličitan alkalického kovu.

Z dalšího aspektu podle přítomného vynálezu je

poskytnut způsob tvorby ochranného povlaku na gastro-intestinální sliznici pro léčbu refluxní ezofagitidy, gastritidy, dyspepsie nebo peptického vředu, který zahrnuje podání perorálně účinného množství prostředku obsahujícího nejméně jeden alginat, který má poměr zbytků kyseliny mannuronové ku zbytkům kyseliny guluronové (M/G) alespoň 1, pro tvorbu ochranného povlaku na gastrointestinální sliznici při kontaktu s ní.

Ve výhodném provedení tohoto aspektu podle přítomného vynálezu obsahuje prostředek dále hydrogenuhličitan alkalického kovu a výhodně vícemocný kovový iont jako zesítující přípravek. Vícemocný iont je s výhodou vápník nebo hliník, nejvýhodněji vápník.

V dalším výhodném provedení tohoto aspektu podle přítomného vynálezu obsahuje prostředek:

- (i) celkem 1 až 10 % (s výhodou 2,0 až 10 %, výhodněji 2,5 až 8 %, obzvláště výhodně 4 až 6 %) dvou nebo více alginatů, z nichž 10 až 90 % zahrnuje alginat nebo kyselinu alginovou, kde je poměr zbytků kyseliny mannuronové ku zbytkům kyseliny guluronové (M/G) nejméně 1, za účelem tvorby ochranného povlaku na gastrointestinální sliznici při kontaktu s ní a z 90 až 10 % obsahuje alginat nebo kyselinu alginovou, ve které poměr zbytků kyseliny mannuronové ku zbytkům kyseliny guluronové (M/G) není více než 2/3 za účelem poskytnutí husté želatinové vrstvy nebo pěny sycené oxidem uhličitým a
- (ii) hydrogenuhličitan alkalického kovu.

Z ještě dalšího aspektu podle přítomného vynálezu je poskytnuto použití alginatu nebo kyseliny alginové mající poměr zbytků kyseliny mannuronové ku zbytkům kyseliny



guluronové (M/G) alespoň 1, pro tvorbu ochranného povlaku na gastrointestinální sliznici při kontaktu s ní s výhodou pro léčbu refluxní ezofagitidy, gastritidy, dyspepsie nebo peptického vředu a/nebo pro použití pro nepřerušené uvolňování nebo cílenou dodávku aktivní látky.

Z ještě dalšího aspektu podle přítomného vynálezu je poskytnuto použití alginatu nebo kyseliny alginové mající poměr zbytků kyseliny mannuronové ku zbytkům kyseliny guluronové (M/G) alespoň 1, pro přípravu léčiva pro léčbu refluxní ezofagitidy, gastritidy, dyspepsie nebo peptického vředu vytvořením ochranného povlaku na gastrointestinální sliznici při kontaktu s ní.

Interakce alginatů s mucinem může být rheologicky demonstrována srovnáním modulu pružnosti mucinu ( $G'$ ), nebo akumulace, s modulem pružnosti směsi mucinu a alginatu.

Tabulka 1 znázorňuje modul pružnosti ( $G'$ ) řady alginatů sodných s různými viskozitami (a tím i různými molekulovými hmotnostmi) a různými M:G poměry ve 2% vodném roztoku. Je také znázorněn modul elasticity 2% vodného roztoku těchto alginatů obsahujícího 15 % částečně purifikovaného vepřového žaludečního mucinu (typ III Sigma Chemicals).

Hodnoty  $G'$  se stanoví za použití Carri-med CSL 500 rheometru vybaveného kuželem o průměru základny 60 mm a destičkou (úhel 1,59 stupně) z frekvenčních scanů (0,01 až 10,0 Hz) při teplotě 25 °C. Uvedené hodnoty jsou v rozmezí lineární viskoelastické oblasti vzorků a jsou to ty, které byly získány při frekvenci 5,3 Hz za použití nastaveného posunu o  $7,0 \times 10^{-4}$  rad.

Viskozita (Brookfield RVT viskozimetr s počtem otáček 3 při frekvenci otáček 20 za minutu při teplotě 20 °C) 1% roztoku těchto alginatů při M:G poměru každého alginatu je znázorněna v tabulce 2.

Tabulka 1

Modul elasticity alginatů a směsí alginat/mucin ( $G'$  pro 15% mucin jako takový byl 36)

Alginat sodný Druh	$G'$ (2% roztok)	$G'$ (2% roztok s 15% mucinem)
SF120	144	642
SF/LF40	134	698
SF200	143	640
LF120L	243	747
SF60L	260	6,124
H120L	243	1,059

Tabulka 2

Viskozity a M:G poměry druhů alginatu

Alginat sodný Druh	1% roztok Viskozita (mPa.s)	Poměr M:G
SF120	110	31:69
SF/LF40	410	37:63
SF200	990	31:69
LF120L	121	56:44
SF60L	368	56:44
H120L	950	54:46

Z tabulek 1 a 2 je patrné, že se modul elasticity  $G'$  15% mucinu ( $G' = 36$ ) synergicky zvýší při smísení s každým alginátem, ale že účinek je vyšší u alginátů s M/G hodnotou vyšší než 1 (alginát s vysokým obsahem M). Účinek je rovněž výrazně zvýšen při vyšší viskozitě, u alginátů s vysokým obsahem M, zatímco účinek je skoro nezávislý na viskozitě u alginátů s vysokým obsahem G.

Proto je zjevné, že alginaty s vyšším obsahem M mohou účinněji interagovat s mucinem gastrointestinální sliznice, a že výsledná gelovitá látka vytvoří účinný ochranný povlak na gastrointestinální, obzvláště ezofageální a žaludeční sliznici.

Tato tvorba účinného ochranného povlaku na ezofageální sliznici alginaty s vysokým obsahem M je ilustrována dále.

Tabulka 3 ukazuje procento akumulovaného alginátu regenerovaného po promytí ezofageální sliznice umělými slinami.

Hodnoty uvedené v tabulce 3 se získají po získání vepřového jícnu (substrátu) z jatek a jeho nařezání na díly o šířce 15 mm a délce 90 mm. Potom se substrát dobře upevní na nakloněnou podporu s nastavitelným úhlem sklonu.

2% roztoky různých druhů alginátů se fluorescenčně označí. Potom se přibližně 0,5 g roztoku alginátu nanese na substrát, který je upevněn v úhlu  $180^\circ$  (tedy horizontálně) a ponechá se po dobu 5 minut.

Alginátem povlečený substrát se poté nakloní do zvoleného úhlu ( $76^\circ$ ) po dobu 1 minuty a jakýkoliv přebytek

roztoku alginatu se ponechá odtéci z nakloněného upevněného substrátu.

Substrát a roztok alginatu se potom promyje roztokem umělých slin (0,27% vepřový mucin typ III, Sigma Chemicals, a různé soli) rychlostí 1 ml za minutu a eluent se sbírá v 3-minutových intervalech po dobu 30-minutového úseku.

Substrát a příslušné zařízení se neustále udržuje za konstantních podmínek, to jest relativní vlhkosti 90 % a teploty 37 °C.

Sebrané frakce eluátu se poté analyzují na obsah alginatu za použití fluorescenčního spektrofotometru. Procento regenerovaného akumulovaného roztoku alginatu se může být použit jako indikátor bioadhezivní povahy alginatu za předpokladu, že vyšší procento akumulovaného alginatu značí slabší adhesi a naopak.

Tabulka 3 níže jasně vyznačuje, že ty tři roztoky alginatu, které vykazují nejnižší procento akumulativní regenerace (to znamená, že vykazují nejvyšší bioadhezivitu) jsou ty, které mají M:G poměr alespoň 1. (M:G poměry jsou uvedeny v tabulce 2).

Tabulka 3

Procento kumulativního alginatu regenerovaného po promývání umělými slinami

Alginat sodný Druh	Procento regenerovaného roztoku alginatu	Hodnocení
SF/LF140	68,23 ± 6,4	4
SF200	73,42 ± 3,4	5
LF120L	12,49 ± 1,8	1
SF60L	14,57 ± 1,1	2
H120L	32,12 ± 4,2	3

( n = 12)

Obzvláště výhodná mukoadhezivní povlečení mohou být dosažena použitím vysoce viskózních alginatů s vysokým obsahem M. Proto mohou výhodné formulace podle přítomného vynálezu obsahovat relativně malé množství vysoce viskózního alginatu s vysokým obsahem M pro poskytnutí dobré účinnosti povlečení, a relativně velké množství alginatu s nízkým obsahem M (vysokým obsahem G) pro poskytnutí požadované hustoty vrstvy, zatímco současně vznikne prostředek, který je tekutý. Tyto formulace mohou s výhodou obsahovat 10 až 30 % (z celkového alginatu) nejméně jednoho alginatu s M/G hodnotou alespoň 1 a 90 až 70 % (z celkového alginatu) nejméně jednoho alginatu s M/G hodnotou ne větší než 2/3.

V tekutém prostředí může být dobrá hustota vrstvy také dosažena použitím relativně malého množství alginatu s vysokým obsahem G o vysoké viskozitě a relativně velkého množství alginatu s vysokým obsahem M o nízké viskozitě pro dosažení dobré účinnosti povlékání. Proto další výhodné prostředky podle přítomného vynálezu mohou obsahovat 70 až 90 % (z celkového alginatu) nejméně jednoho alginatu s hodnotou M/G alespoň 1 a od 30 do 10 % (z celkového alginatu) nejméně jednoho alginatu s hodnotou M/G ne větší než 2/3.

Tam, kde je použit alginat s vysokým obsahem M a alginat s vysokým obsahem G, oba s relativně nízkou viskozitou, může být množství každého alginatu (z celkového alginatu v prostředku) s výhodou od 40 % do 60 % a od 60 % do 40 %.

Dále, pokud je pro vytvoření účinného povlečení na gastrointestinální sliznici použit prostředek obsahující alginat s vysokým obsahem M, mohou být v prostředku zahrnuty farmaceuticky aktivní látky, kterými se dosáhne cílené dodávky a/nebo trvalého uvolňování farmaceuticky aktivní látky absorpcí gastrointestinální sliznicí.

Proto ve smyslu přítomného vynálezu, je možné připravit takové prostředky, které budou schopny vytvořit ochranné povlečení na sliznici jícnu a žaludku a dále budou schopny vytvořit želatinovou vrstvu sycenou oxidem uhličitým nebo pěnu, která při refluxu předchází vstup žaludečního obsahu do jícnu. Díky jejich mukoadhezivním schopnostem jsou prostředky podle přítomného vynálezu schopny vytvořit ochranné povlečení jícnu, jak při průchodu směrem dolů skrze jícnem ihned po ingestci, tak také při průniku z žaludku do jícnu během refluxu. Prostředky mohou být také účinné při posilování již vytvořeného povlečení nebo opakovaném vytváření povlečení jícnu při refluxu.

### Využitelnost

Prostředky podle přítomného vynálezu mohou být díky jejich mukoadhezivním vlastnostem, které jim umožňují vytvářet účinné povlečení na jícnové nebo žaludeční sliznici, používány jako vehikula pro cílené dodávání farmaceuticky aktivních sloučenin. Může se jednat o sloučeniny,

kteře působí systémově a jsou do organismu absorbovány skřze sliznici, například sliznici jícnu, žaludeční sliznici a obzvláště sliznici tenkého střeva. Konkrétní aktivní složky vhodné pro cílené dodávání do nebo skřze žaludek zahrnují například lokálně působící antimikrobní přípravky, H<sub>2</sub>-antagonisty, prokinetika (například cisaprid), karbenoxolon, sukralfát, lokální anestetika, inhibitory protonové pumpy nebo anticholinergika. Další sloučeniny obzvláště vhodné pro cílené dodávání ve smyslu prostředků podle přítomného vynálezu mohou zahrnovat sloučeniny účinné v terapii poruch žaludku, například sloučeniny účinné v léčení chorob žaludku.

Mukoadhezivní vlastnosti sloučenin podle přítomného vynálezu mohou také činit tyto prostředky vhodnými pro použití jako prostředky s trvalým uvolňováním, obzvláště pro trvalé uvolňování farmaceuticky aktivních složek prostřednictvím sliznice žaludku. Inkorporací aktivních složek vhodných pro nepřerušené podávání skřze sliznici žaludku do prostředků podle přítomného vynálezu, může mukoadhezivní povlečení (a želatinová pěna nebo vrstva sycená oxidem uhličitým) vytvořené prostředkem fungovat jako rezervoár aktivní složky, ze které se nepřerušené podávání odehrává.

Dodávka alginatů majících vhodné poměry zbytků kyseliny mannuronové ku zbytkům kyseliny guluronové pro provedení přítomného vynálezu může být získána například od firmy Pronova Biopolymer.

Vhodný postup určení poměru zbytků kyseliny mannuronové ku zbytkům kyseliny guluronové v alginových kyselinách je jadernou magnetickou rezonanční spektroskopií. Tato metoda je popsána v práci Hans Grasdalen a kol.,

Carbohydrate Research 68, 2331 (1979). Mělo by být zaznamenáno, že metoda hydrolýzy zmíněná v této práci může být nahrazena dvoukrokovou hydrolýzou provedenou při pH 5,4, teplotě 100 °C po dobu 1 hodiny následovanou pH 3,8, 100 °C po dobu 1 hodiny.

Koncentrace hydrogenuhličitanu alkalického kovu v prostředcích podle přítomného vynálezu je s výhodou 0,1 až 8 % hmotnost/objem, výhodněji 0,5 až 5 % hmotnost/objem, ještě výhodněji 1 až 3 % hmot.objem a nejvýhodněji 1,5 až 3 % hmotnost/objem. Hydrogenuhličitanu alkalického kovu je s výhodou hydrogenuhličitan sodný nebo draselný nebo jejich směs. Výhodněji alespoň 90 % (nejvýhodněji 100 %) hydrogenuhličitanu alkalického kovu je hydrogenuhličitan sodný.

Tam, kde prostředky podle přítomného vynálezu zahrnují suspenzační přípravek, tento může být vhodně vybrán z xanthanové gumy, karageenanů, hypromellozy, traganthové gumy, pektinu, pregelatinizovaného bramborového škrobu, natrium-škrobglykolatu, karbomeru (např. Carbopol 934P nebo Carbopol 974P, BF Goodrich) nebo jejich směsí. V případech, kdy se používá suspenzační činidlo, použije se ho 0,01 až 1 % hmotnost/objem. V případě, že se jako suspenzační přípravek používá karbomer, zahrne se do prostředku s výhodou další bázecká složka, aby se neutralizoval suspenzační přípravek a tím se zvýšila jeho účinnost. Tato bázecká složka, například hydroxid sodný, je s výhodou zahrnuta v poměru 1:1 (hmot.: hmot.) s karbomerem.

Nicméně znakem prvního aspektu podle přítomného vynálezu je, že stabilní prostředky lze připravit bez použití suspenzačního činidla, proto je výhodné nepřidávat



žádný suspenzační přípravek do prostředků podle prvního aspektu přítomného vynálezu.

Jak bylo zmíněno dříve, prostředky podle přítomného vynálezu s výhodou dále zahrnují zdroj dvojmocných nebo trojmocných iontů kovů za účelem posílení vrstvy tvořené v žaludku. Tyto kovové ionty se s výhodou uvolní, když prostředky dosáhnou žaludku, ale nesmí se uvolnit dříve (protože by prostředek zgelovatěl předčasně). Vhodné kovové ionty jsou hlinité a s výhodou vápenaté ionty. Nejvýhodněji obsahují prostředky uhličitan vápenatý.

Proto prostředky podle přítomného vynálezu dále s výhodou obsahují 0,1 až 5 % hmotnost/objem vápenatých iontů, výhodněji 0,5 až 3,5 % hmotnost/objem uhličitanu vápenatého, nejvýhodněji 1,5 až 3 % hmotnost/objem.

Prostředky podle přítomného vynálezu dále mohou obsahovat konzervační přípravky za účelem zabránění kontaminaci a následnému znehodnocení mikroorganismy. Příklady vhodných konzervačních přípravků zahrnují ethyl- a butyl-para-hydroxybenzoat a jejich soli, které se s výhodou používají v kombinaci.

Výhodné koncentrace konzervačních přípravků jsou 0,01 až 0,5 % hmotnost/objem.

Prostředky podle přítomného vynálezu mohou také obsahovat jeden nebo více z následujících složek: barvidla, sladidla (například sodnou sůl sacharinu), ochucovadla nebo pH upravující přípravky (např. dihydrogenfosforečnan draselný nebo hydrogenfosforečnan draselný). Tyto složky jsou s výhodou přítomny v množství 0,01 až 1 % hmotnost/objem.

Prostředky podle přítomného vynálezu mohou také obsahovat běžná antacida zahrnující hydroxid hlinitý, uhličitán vápenatý, hydrogenuhlíčan sodný, hydrogenuhlíčan draselný, hydroxid hořečnatý, uhličitán hořečnatý, a magnesium trisilikat. S výhodou jsou tyto složky přítomny v množství od 1 do 15 % hmotnost/objem, s výhodou 2 až 8 % hmotnost/objem.

V případech, kdy se zamýšlí použití prostředků podle přítomného vynálezu jako prostředků s trvalým uvolňováním, budou také obsahovat aktivní složky vhodné pro nepřetržité dodávání do žaludku.

V případech, kdy se zamýšlí použití prostředků podle přítomného vynálezu jako prostředků s cíleným dodáváním, budou také obsahovat aktivní složky vhodné pro specifické dodávání do žaludku, například lokálně působící antimikrobiální látky, H<sub>2</sub>-antagonisty, karbenoxolon, sukralfat, lokální anestetika, inhibitory protonové pumpy, anticholinergika a/nebo prokinetika.

Dávkovací režim pro prostředky podle přítomného vynálezu bude obecně do 1000 mg alginatu celkem čtyřikrát za den. Pro kapalný prostředek obsahující celkem 5 % alginatu to znamená 20 ml čtyřikrát za den. Pro prostředek ve formě tablety může tableta vhodně obsahovat celkem 500 mg alginatu a dávka vhodně bude jedna až dvě tablety až čtyřikrát za den.

Množství zde uvedená jako procenta jsou % hmotnost/objem pro kapalně složky a % hmot./hmot. pro pevně složky, pokud není specifikováno jinak.

Vynález je dále ilustrován odkazem na následující příklady.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Prostředek obsahující:

Alginat sodný LFR 5/60 RBG (M:G poměr 0,9 : 1, Pronova Biopolymer)	100 g
Hydrogenuhlíčitan sodný	26 g
Uhličitán vápenatý	32 g
Dihydrogenfosforečnan draselný	0,6 g
Hydrogenfosforečnan draselný	5,4 g
Ethyl-para-hydroxybenzoat	2 g
Buthyl-para-hydroxybenzoat	0,2 g
Sodná sůl sacharinu	1 g
Ochucovadlo	0,7 g
Deionizovaná voda	ad 1 litr

se zpracuje následujícím způsobem:

1. 917 ml deionizované vody se oddělí do mísicí nádoby a ochladí se na přibližně 20 °C.
2. Přidá se dihydrogenfosforečnan draselný a hydrogenfosforečnan draselný a míchá se až se rozpustí.
3. Do směsi se přidají konzervační přípravky, uhličitany a sladidlo a míchá se po dobu 5 minut.
4. Během 3 minut se za míchání přidá alginat.

5. Směs se míchá po dobu 30 minut (po 10 minutách se přidá ochucovadlo).
6. Během přípravy se udržuje teplota 22 °C (plus/minus 5 °C).

Příklady 2 až 6

Následující příklady se připraví stejným způsobem jako v postupu z příkladu 1, za použití takového množství složek, jak je uvedeno v tabulce dále:

Tabulka

	PŘÍKLAD				
	2	3	4	5	6
Alginat sodný LFR 5/60 (M:G poměr 0,45:1 Pronova Biopolymer)	25 g	25 g	25 g	25 g	25g
Alginat sodný LFR 5/60RB (M:G poměr 1,1:1 Pronova Biopolymer)	75 g	75 g	75 g	75 g	75 g
Hydrogenuhlíčitan sodný	26 g	26 g	26 g	16 g	20 g
Uhlíčitan vápenatý	32 g	16 g	60 g	32 g	32 g
Dihydrogenfosforečnan draselný	0,6 g	0,6 g	0,6 g	0,6 g	0,6 g
Hydrogenfosforečnan draselný	5,4 g	5,4 g	5,4 g	5,4 g	5,4 g
Ethyl-para-hydroxy- benzoat	2,0 g	2,0 g	2,0 g	2,0 g	2,0 g
Buthyl-para-hydroxy- benzoat	0,2 g	0,2 g	0,2 g	0,2 g	0,2 g
Sodná sůl sacharinu	1,0 g	1,0 g	1,0 g	1,0 g	1,0 g
Ochucovadlo	0,7 g	0,7 g	0,7 g	0,7 g	0,7 g
Deionizovaná voda ad	1 litr	1 litr	1 litr	1 litr	1 litr

## Příklad 7

Připraví se následující prostředek:

Alginat sodný LFR 5/60 (viskozita 1 % = 6 mPa.s, obsah M 36 %)	25,0 g
Alginat sodný LF 10L (viskozita 1 % = 9,5 mPa.s, obsah M 57 %)	25,0 g
Uhličitan vápenatý	16,0 g
Hydrogenuhličitan sodný	26,7 g
Methyl-para-hydroxybenzoat	4,0 g
Propyl-para-hydroxybenzoat	0,6 g
Karbopol 974P	6,5 g
Hydroxid sodný	3,0 g
Sodná sůl sacharinu	1,0 g
Ochucovadlo	0,2 g
Deionizovaná voda	ad 1 litr

Způsob přípravy je následující:

1. Karbopol 974P se disperguje ve 450 ml deionizované vody a neutralizuje se hydroxidem sodným.
2. Hydrogenuhličitan sodný, uhličitan vápenatý, para-hydroxybenzoaty a sacharin se smíchají v druhé oddělené nádobě se 450 ml deionizované vody.
3. Do druhé nádoby se pomalu přidají alginaty sodné a míchá se, až se úplně rozpustí.
4. Obsah druhé nádoby se přidá do fáze Karbopolu 974P a míchá se až se plně disperguje.
5. Přidá se ochucovadlo a vmíchá se.

6. Objem se upraví na 1 litr přidáním dalšího množství deionizované vody a směs se míchá až je voda úplně dispergována.

#### Příklad 8

Následující prostředek se připraví použitím způsobu z příkladu 1:

Alginat sodný LFR 5/60 (viskozita 1 % = 6 mPa.s, obsah M 36 %)	40,0 g
Alginat sodný SF60L (viskozita 1 % = 368 mPa.s, obsah M 56 %)	10,0 g
Hydrogenuhličitan sodný	26,7 g
Uhličitan vápenatý	16,0 g
Methyl-para-hydroxybenzoat	4,0 g
Propyl-para-hydroxybenzoat	0,6 g
Karbopol 974P	1,0 g
Hydroxid sodný	0,46 g
Sodná sůl sacharinu	1,0 g
Ochucovadlo	0,7 g
Deionizovaná voda	ad 1 litr

#### Příklad 9

Následující prostředek se připraví použitím způsobu z příkladu 1:

Alginat sodný LFR 5/60 (viskozita 1 % = 6 mPa.s, obsah M 36 %)	30,0 g
Alginat sodný LF120L (viskozita 1 % = 121 mPa.s, obsah M 56 %)	20,0 g
Hydrogenuhličitan draselný	20,0 g

Uhličitan vápenatý	10,0 g
Methyl-para-hydroxybenzoat	4,0 g
Propyl-para-hydroxybenzoat	0,6 g
Karbopol 974P	2,0 g
Hydroxid sodný	0,92 g
Sodná sůl sacharinu	1,0 g
Ochucovadlo	0,7 g
Deionizovaná voda	ad 1 litr

## Příklad 10

Připraví se následující prostředek:

Algínat sodný LF10/60	10,0 g
(viskozita 1 % = 54 mPa.s, obsah M 29 %)	
Algínat sodný SF60L	15,0 g
(viskozita 1 % = 368 mPa.s, obsah M 56 %)	
Hydrogenuhličitan sodný	13,3 g
Uhličitan vápenatý	8,0 g
Ethyl-para-hydroxybenzoat	2,0 g
Butyl-para-hydroxybenzoat	0,2 g
Xanthanová guma	4,0 g
Dihydrogenfosforečnan draselný	0,6 g
Hydrogenfosforečnan draselný	5,4 g
Sodná sůl sacharinu	1,0 g
Ochucovadlo	0,2 g
Deionizovaná voda	ad 1 litr

Způsob přípravy je následující:

1. Fosfáty se rozpustí za míchání v 900 ml deionizované vody.

2. Přidají se hydrogenuhličitan sodný, konzervační přípravky a sodná sůl sacharinu a za míchání se dispergují.
3. Pomalu se přidává xanthanová guma a disperguje se v průběhu 20 minut.
4. Pomalu se přidají alginaty a dispergují se během míchání po dobu dalších 20 minut.
5. Přidá se uhličitan vápenatý a míchá se, aby se dispergoval.
6. Přidá se ochucovadlo a míchá se, aby se dispergovalo.
7. Objem se upraví na 1 litr přidáním další deionizované vody a směs se míchá, až je voda úplně dispergována.

## Příklad 11

Připraví se následující prostředek:

Alginat sodný LFR5/60 (viskozita 1 % = 6 mPa.s, obsah M 36 %)	40,0 g
Alginat sodný SF60L (viskozita 1 % = 368 mPa.s, obsah M 56 %)	10,0 g
Hydroxid hlinitý (jako 10% gel)	100,0 g
Xanthanová guma	4,0 g
Hydrogenuhličitan sodný	26,7 g
Dihydrogenfosforečnan draselný	0,6 g
Hydrogenfosforečnan draselný	5,4 g
Ethyl-para-hydroxybenzoat	2,0 g
Butyl-para-hydroxybenzoat	0,2 g
Sodná sůl sacharinu	1,0 g
Ochucovadlo	0,7 g



Deionizovaná voda

ad 1 litr

Způsob přípravy je následující:

1. Fosfáty, hydrogenuhličitan sodný, sodná sůl sacharinu a parabenové konzervační přípravky se rozpustí v 800 ml deionizované vody.
2. Pomalu se přidává xanthanová guma a disperguje se během 20 minut.
3. Pomalu se přidají alginaty a dispergují se během míchání po dobu dalších 20 minut
4. Přidá se gel hydroxidu hlinitého a vmíchá se.
5. Přidá se ochucovadlo a vmíchá se.
6. Objem se upraví na 1 litr přidáním další deionizované vody a směs se míchá, až je tato voda úplně dispergována.

## PATENTOVÉ NÁROKY

1. Vodný tekutý kapalný prostředek obsahující alginat sodný ve vysoké koncentraci a hydrogenuhličitan alkalického kovu, v y z n a č u j í c í s e t í m, že alginat sodný má průměrný poměr zbytků kyseliny mannuronové ku zbytkům kyseliny guluronové alespoň 0,6:1.

2. Prostředek podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že alespoň 50 % alginatu sodného má poměr zbytků kyseliny mannuronové ku zbytkům kyseliny guluronové vyšší než 0,8:1.

3. Prostředek podle nároku 1 nebo 2, v y z n a č u j í c í s e t í m, že

70 až 80 % alginatu sodného má poměr zbytků kyseliny mannuronové ku zbytkům kyseliny guluronové od 0,9:1 do 1,2:1; a

30 až 20 % alginatu sodného má poměr zbytků kyseliny mannuronové ku zbytkům kyseliny guluronové od 0,35:1 do 0,5:1.

4. Farmaceutický prostředek pro léčbu refluxní ezofagitidy, gastritidy, dyspepsie nebo peptického vředu nebo pro použití jako prostředek s trvalým uvolňováním nebo jako prostředek s cíleným dodáváním ve formě vodné tekuté kapaliny, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje:

a) 8 až 15 % hmotnost/objem alginatu sodného s nízkou viskozitou, který má průměrný poměr zbytků kyseliny

mannuronové ku zbytkům kyseliny guluronové alespoň 0,6:1;

a

b) 0,1 až 8 % hmotnost/objem hydrogenuhličitanu alkalického kovu,

přičemž prostředek s výhodou neobsahuje žádné další suspendující přípravky.

5. Způsob léčby refluxní ezofagitidy, gastritidy, dyspepsie nebo peptického vředu, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje podání perorálně účinného množství vodného tekutého kapalného prostředku, který obsahuje:

a) 8 až 15 % hmotnost/objem alginatu sodného s nízkou viskozitou, který má průměrný poměr zbytků kyseliny mannuronové ku zbytkům kyseliny guluronové alespoň 0,6:1;

a

b) 0,1 až 8 % hmotnost/objem hydrogenuhličitanu alkalického kovu

6. Alginat nebo kyselina alginová mající poměr zbytků kyseliny mannuronové ku zbytkům kyseliny guluronové (M/G) alespoň 1, pro vytváření ochranného povlaku na gastrointestinální slizniční tkáni při styku s ní.

7. Farmaceutický prostředek pro vytváření ochranného povlaku na gastrointestinální slizniční tkáni, v y z n a - č u j í c í s e t í m, že obsahuje alginat nebo kyselinu alginovou mající poměr zbytků kyseliny mannuronové ku zbytkům kyseliny guluronové (M/G) alespoň 1, pro vytváření ochranného povlaku na gastrointestinální slizniční tkáni při styku s ní a farmaceuticky přijatelný nosič.

8. Prostředek podle nároku 7, v y z n a č u j í c í s e t í m, že je schopen vytvořit želatinovou pěnu nebo vrstvu sycené oxidem uhličitým, které se vznáší na žaludečním obsahu, ve spojení s tvorbou ochranného povlaku na gastrointestinální sliznici.

9. Prostředek podle kteréhokoli z nároků 6 až 8, v y z n a č u j í c í s e t í m, že dále obsahuje jeden nebo více z následujících:

- i) hydrogenuhličitan alkalického kovu;
- ii) vícemocný kovový iont jako zesítující prostředek, s výhodou vápník nebo hliník, nejvýhodněji vápník; a
- iii) alginat nebo kyselinu alginovou, ve které není poměr zbytků kyseliny mannuronové ku zbytkům kyseliny guluronové (M/G) větší než 2/3, za účelem poskytnutí želatinové vrstvy nebo pěny sycené oxidem uhličitým o vysoké koncentraci.

10. Prostředek podle kteréhokoli z nároků 6 až 9, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje

- i) celkem 1 až 10 % (s výhodou 2,0 až 10 %, výhodněji 2,5 až 8 %, obzvláště 4 až 6 %) jednoho nebo dvou alginatů, z čehož 10 až 90 % tvoří alginat nebo kyselina alginová, kde poměr zbytků kyseliny mannuronové ku zbytkům kyseliny guluronové (M/G) je alespoň 1, pro vytváření ochranného povlaku na gastrointestinální slizniční tkáni při styku s ní, a od 90 % do 10 % tvoří alginat nebo kyselina alginová, kde není poměr zbytků kyseliny mannuronové ku zbytkům kyseliny guluronové (M/G) větší než 2/3, za účelem poskytnutí husté želatinové vrstvy nebo pěny sycené oxidem uhličitým;
- ii) hydrogenuhličitan alkalického kovu; a s výhodou

iii) polyvalentní kovový iont jako zesíťující přípravek, s výhodou vápník nebo hliník, nejvýhodněji vápník.

11. Prostředek podle kteréhokoli z nároků 6 až 9, v y z n a č u j í c í s e t í m, že je poskytnut ve formě tablet nebo v jiné pevné formě jednotkové dávky.

12. Farmaceutický prostředek v pevné jednotkové dávkové formě, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje

- i) celkem 10 až 30 % (s výhodou 15 až 25 %, obzvláště 20 %) jednoho nebo dvou alginatů, z čehož 10 až 90 % tvoří alginat nebo kyselina alginová, s poměrem zbytků kyseliny mannuronové ku zbytkům kyseliny guluronové (M/G) alespoň 1, pro vytváření ochranného povlaku na gastro-intestinální slizniční tkáni při styku s ní, a od 90 % do 10 % tvoří alginat nebo kyselina alginová, kde není poměr zbytků kyseliny mannuronové ku zbytkům kyseliny guluronové (M/G) vyšší než 2/3, za účelem poskytnutí husté želatinové vrstvy nebo pěny sycené oxidem uhličitým;
- ii) hydrogenuhličitan alkalického kovu.

13. Způsob přípravy ochranného povlaku na tkáni sliznice dutiny ústní pro léčbu refluxní ezofagitidy, gastritidy, dyspepsie nebo peptického vředu, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje podání perorálně účinného množství prostředku obsahujícího

- i) alginat nebo kyselinu alginovou, ve které je poměr zbytků kyseliny mannuronové ku zbytkům kyseliny guluronové (M/G) alespoň 1; přičemž prostředek popřípadě dále obsahuje:
- ii) hydrogenuhličitan alkalického kovu; a

- iii) vícemocný kovový iont jako zesítující přípravek,  
s výhodou vápník nebo hliník, nejvýhodněji vápník.

14. Způsob podle nároku 13, v y z n a č u j í c í s e  
t í m, že prostředek obsahuje

- i) celkem 1 až 10 % (s výhodou 2,0 až 10 %, výhodněji 2,5 až 8 %, obzvláště 4 až 6 %) jednoho nebo dvou alginatů, z čehož 10 až 90 % tvoří alginat nebo kyselina alginová, kde poměr zbytků kyseliny mannuronové ku zbytkům kyseliny guluronové (M/G) je alespoň 1, pro vytváření ochranného povlaku na gastrointestinální slizniční tkáni při styku s ní, a od 90 % do 10 % tvoří alginat nebo kyselina alginová, kde není poměr zbytků kyseliny mannuronové ku zbytkům kyseliny guluronové (M/G) vyšší než 2/3, za účelem poskytnutí husté želatinové vrstvy nebo pěny sycené oxidem uhličitým;
- ii) hydrogenuhličitan alkalického kovu.

15. Použití alginatu nebo kyseliny alginové, kde poměr zbytků kyseliny mannuronové ku zbytkům kyseliny guluronové (M/G) je alespoň 1, pro vytváření ochranného povlaku na gastrointestinální slizniční tkáni při styku s ní.

16. Použití alginatu nebo kyseliny alginové, kde poměr zbytků kyseliny mannuronové ku zbytkům kyseliny guluronové (M/G) je alespoň 1, pro přípravu léčiva pro vytváření ochranného povlaku na gastrointestinální slizniční tkáni pro léčení refluxní ezofagitidy, gastritidy, dyspepsie nebo peptických vředů nebo pro použití pro nepřerušované uvolňování nebo cílenou dodávku aktivní látky.