SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**

ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PREKLAD EURÓPSKEHO PATENTOVÉHO SPISU

(97) **EP 3 184 115 B1**

(11) Číslo dokumentu: **E 30107**

(96) Číslo a dátum podania európskej patentovej prihlášky: **EP16205086.8, 19. 12. 2016**

(97) Dátum vydania európskeho patentového spisu: **5. 12. 2018**

(31) Číslo prioritnej prihlášky: **UB20159732**

(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **22. 12. 2015**

(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **IT**

(45) Dátum sprístupnenia prekladu európskeho patentového spisu verejnosti: **4. 6. 2019**

Vestník ÚPV SR č.: **06/2019**

(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:

(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT:

(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT:

(13) Druh dokumentu: **T3**

(51) Int. Cl. (2019.01):

A61K 36/00
A61P 1/00
A61K 9/00

(73) Majiteľ: **S.I.I.T. S.r.l.-Servizio Internazionale Imballaggi Termosaldanti, Trezzano sul Naviglio MI, IT;**

(72) Pôvodca: **MADARO Elena, TREZZANO SUL NAVIGLIO (MI), IT;**
DOMINONI Mirko, TREZZANO SUL NAVIGLIO (MI), IT;
MARCELLONI Luciano, TREZZANO SUL NAVIGLIO (MI), IT;
COSTA Andrea, TREZZANO SUL NAVIGLIO (MI), IT;

(74) Zástupca: **FAJNOR IP s.r.o., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Orálne kompozície na liečenie ochorenia gastroezofageálneho refluxu**

(10) **SK E 30107 T3**

Poznámka: V lehote deviatich mesiacov odo dňa zverejnenia oznámenia o udelení európskeho patentu môže každý podať na Európsky patentový úrad námietky proti udelenému európskemu patentu. Námietky sa podávajú písomne a musia byť odôvodnené. Námietky sa považujú za podané až po zaplatení poplatku za námietky (Čl. 99(1) Európskeho patentového dohovoru).

Preklad európskeho patentového spisu bol predložený podľa § 63 ods. 2 zákona č. 435/2001 Z. z. Za správnosť prekladu Úrad priemyselného vlastníctva Slovenskej republiky nezodpovedá.

Opis

[0001] Tento vynález sa týka orálnej kompozície užitočnej na liečenie ochorenia gastroezofageálneho refluxu. Orálna kompozícia podľa tohto vynálezu obsahuje tamarindový extrakt, kyselinu algínovú alebo jej soľ, karbomér a uhličitanovú a/alebo hydrogénuhličitanovú soľ. Uvedená kompozícia je charakterizovaná rýchlym účinkom voči symptómom refluxu a zvlášť je účinná, pretože nevytvára nerozpustné hrudky v kyslom prostredí žalúdka.

Doterajší stav techniky

[0002] Produkcia žalúdočných štiav, ktoré obsahujú kyselinu chlorovodíkovú, tráviace enzýmy (pepsín) a hlien, je fyziologický proces potrebný na rozloženie potravy, aby bola dostupná na následnú absorpciu v črevách. Zdravá žalúdočná sliznica je chránená voči kyseline, enzýmu alebo mechanickému napadnutiu priľnavou vrstvou hlienu, ktorá pozostáva najmä z mucínu, vody, buniek, hydrogénuhličitanu a ďalších solí. Počas trávenia, rovnaké stimuly, ktoré vyvolávajú sekréciu kyseliny, súčasne stimulujú produkciu hlienového povlaku. Avšak niektoré špeciálne podmienky nepriaznivo ovplyvňujú ochrannú vrstvu hlienu; napríklad žalúdočná sekrécia väčšieho ako normálneho množstva kyseliny chlorovodíkovej (prekyslenie), s dyspepsiou alebo bez, použitie liekov alebo dráždivej potravy (korenie, káva, alkohol. atď.), fyzické poranenie alebo mechanické poškodenie, úzkosť a stres, môžu znížiť ochrannú kapacitu bariéry a spôsobiť, že žalúdočná sliznica príde do priameho kontaktu s dráždivými látkami. Toto vedie k podráždeniu sliznice so symptómami ako je bolesť, pocit pálenia, nevoľnosť po jedle a opuch, a môže vyvolať chronickú gastritídu a v poslednej analýze tiež vredy žalúdočnej alebo duodenálnej steny.
[0003] Gastroezofageálny reflux (GER) vzniká, keď sa zvierač pažeráka spontánne otvorí alebo sa nezatvorí na rôzne časové obdobia, čím spôsobí, že kyslé žalúdočné šťavy sa spolu s potravou podvihnú zo žalúdka do pažeráka a niekedy dokonca do úst.
[0004] Syndróm gastroezofageálneho refluxu (GERD) vzniká, keď sa hlavné epizódy refluxu uskutočňujú najmenej dvakrát alebo trikrát do týždňa. Tento syndróm je v dôsledku neúplného zatvorenia kardiálneho zvierača na vrchu žalúdka, a symptómy sú v rozsahu od pocitu pálenia až po ezofagitídu, nervové reflexy na blúdivom nerve, zhrubnutie oblasti pažeráka (hiátová hernia) a mutácie epitelu (Barrettov pažerák).
[0005] Ochorenie môže spôsobiť vážne komplikácie, najmä chronický zápalový stav (reflux oesophagitis), ktorý časom môže spôsobiť krvácanie a zmeny sliznice, ktoré zúžia lúmen pažeráka a môžu spôsobiť problémy pri prehĺtaní.
[0006] GERD môže tiež podporovať rakovinu pažeráka, ktorej predchádzajú zmeny sliznice známe ako Barrettov pažerák. Ďalšie štúdie ukazujú, že GERD môže tiež zhoršiť alebo prispieť k respiračným ochoreniam (ako je astma, chronický kašeľ a pľúcna fibróza). Keď reflux kyselín zo žalúdka príde do kontaktu s výstelkou pažeráka, spôsobí nielen priame poškodenie sliznice, ale môže tiež spôsobiť pocit pálenie na hrudi a v krku, známe ako "pálenie záhy".
[0007] Pálenie záhy je u detí ojedinelé a najčastejšími symptómami sú suchý kašeľ, symptómy astmy alebo problémy s prehĺtaním. Dôvody, prečo sa u niektorých jednotlivcov vyvíja GERD, nie sú doteraz úplne pochopené; v mnohých prípadoch je to spojené s hiátovou herniou, čo je inak asymptomatická anatomická abnormalita, kedy vrchná časť žalúdka a zvierač pažeráka vyčnievajú nad svaly bránice.
[0008] Ďalšie faktory, ktoré prispievajú k ochoreniu gastroezofageálneho refluxu sú užšie spojené so životným štýlom, ako je obezita a častá konzumácia vyprážaných, korenistých alebo kyslých jedál alebo alkoholu. Nedávne zistenia ukazujú, že pH refluxu je často omnoho

kyslejšie, ako je sprievodné vnútrožalúdočné pH. Tento zjavný paradox viedol k objaveniu „kyslého vrecka“, zóny nepufrovanej žalúdočnej kyseliny, ktorá sa akumuluje v proximálnom žalúdku po jedlách, a pôsobí ako zásobník pre kyslý reflux u predisponovaných jednotlivcov (Yamada, 2008, Kahrilas, 2013; Rohof, 2013). Medicínske liečenie žalúdočného prekyslenia, refluxu pažeráka a GERD môže zahŕňať podávanie jednej alebo viac z nasledujúcich kategórií produktov voľne dostupných liekov (OTC) alebo liekov na predpis:

- antacidá obsahujúce rôzne kombinácie magnézia, kalcia alebo hliníka s hydroxidom alebo hydrogénuhličitanom na čiastočnú neutralizáciu žalúdočnej kyslosti. Potenciálnymi vedľajšími črevnými účinkami antacíd sú hnačka a zápcha;
- prokinetiká, ktoré obsahujú všetky látky, ktoré urýchľujú vyprázdnenie žalúdka. Táto skupina obsahuje lieky, ako sú betanechol a metoklopramid, spolu s prírodnými látkami ako je zázvor;
- betablokátory histamínového H2-receptora, ako cimetidín, famotidín a ranitidín sú lieky, ktoré znižujú produkciu kyseliny v žalúdku;
- inhibítory protónovej pumpy, ako omeprazol, ezomeprazol a pantoprazol inhibujú produkciu žalúdočnej kyseliny s odlišným mechanizmom účinku ako blokátory histamínového receptora;
- prostaglandínové analógy, ako mizoprostol, ktorý inhibuje produkciu kyseliny viazaním sa na receptory na EP3 parietálnych bunkách a stimulovaním produkcie hlienu a hydrogénuhličitanu;
- látky, ktoré stimulujú produkciu hydrogénuhličitanového iónu v žalúdku, ako je karbenoxolón;
- prechodné inhibítory uvoľnenia spodného zvierača pažeráka (TLESR);
- peniace a cytoprotektívne činidlá, ako Gaviscon, obsahujúce látky, ktoré tvoria penu, ktorá zabraňuje epizódam refluxu pokrytím žalúdka a spodného pažeráka. Obyčajne sa kombinujú s antacidami, ale môžu sa použiť aj v kombinácii s prokinetikami alebo inhibítormi protónovej pumpy. Na rozdiel od produktov patriacich do iných skupín, tieto medicínske zariadenia sú prakticky bez vedľajších účinkov. Uvedené medicínske zariadenia sú založené na kyseline algínovej a jej soliach, najmä na sodných alginátoch.

[0009] Kyselina algínová je výrazne prítomná v bunkových stenách hnedej riasy. Je to lineárny kopolymér s homopolymérnymi blokmi β-D-manuronátu (M) viazanými kovalentnými väzbami 1-4 na zvyšky jeho epiméru α-L-guluronátu (G) v rôznych blokových sekvenciách. Monoméry môžu byť homopolymérne bloky nasledujúcich G zvyškov (G bloky) alebo bloky nasledujúcich M zvyškov (M bloky), alebo bloky pozostávajúce zo striedajúcich sa zvyškov M a G (MG bloky). V kontakte s vodou tvorí gél, ktorého viskozita závisí od koncentrácie, pH a od prítomnosti elektrolytov.
[0010] Algináty sa dlho používajú ako zahusťovadlá a stabilizátory v potravinárskom a farmaceutickom priemysle.
[0011] Algináty opísané v GB1524740 tvoria základ produktu Gaviscon. V silne kyslom prostredí, ako je žalúdok, tvoria husté, neutrálne gély, ktoré sú schopné plávať na žalúdočných šťavách a tvoriť hrubú, hustú vrstvu nazývanú "raft", ktorá pôsobí ako zátka pre gastroezofageálny reflux a inhibuje preniknutie kyseliny zo žalúdka do pažeráka.
[0012] Formovanie a charakterizácia raftu sú opísané v článku "Alginate rafts and their characterisation" (Hampson FC, Farndale A, Strugala V, Sykes J, Jolliffe IG, Dettmar PW).
[0013] Uvedená štúdia analyzuje *in vitro* účinnosť rozsahu kvapalných produktov pri formovaní raftov, ktoré boli súdržné, objemné, odolné voči refluxu a trvanlivé v podmienkach pohybu (pružné). Testované produkty mali kyslé neutralizačné kapacity (ANC). Bolo zistené, že produkty s vysokou ANC a žiadnym zdrojom iónov vápnika tvorili rafty s nízkou

pevnosťou, hmotnosťou a objemom, ktoré sa javili viac ako plávajúce zrazeniny než koherentné gély. Produkty s vysokou ANC a zdrojom iónov vápnika tvorili stredne pevné rafty. Produkty s nízkou ANC tvorili silné, súdržné rafty so strednou a vysokou pevnosťou, a tie s nízkou ANC a zdrojom iónov vápnika tvorili najsilnejšie rafty. V *in vitro* modeli bolo zistené, že produkty so silnými raftami boli odolnejšie voči refluxu.

[0014] Paralelne s ANC sa vykonané merania týkajú pevnosti a odolnosti voči refluxu extrúziou uvedených raftov cez otvor.

[0015] V tabuľke 1 sú ukázané zloženia niektorých bežných prípravkov založených na alginátoch z hľadiska účinných zložiek.

Tabuľka 1

Produkt	Dávka: ml alebo tableta	Kyselina algínová alebo alginát sodný (mg/dávka)	$NaHCO_3$ (mg/ dávka)	Ďalšie antacidové zložky	
				Zložka	(mg/dávka)
Gaviscon Liquid (UK)	10-20 ml	500-1000	267-534	$CaCO_3$	160-320
Gaviscon Double Action (UK)	10 ml	500	213	$CaCO_3$	325
Gaviscon Advance (It) Gaviscon Advance (UK)	10 ml	1000	200 ($KHCO_3$)	$CaCO_3$	200
Gaviscon Compresse (It) Gaviscon Tablets (UK)	1-2 tablety	500-1000	170-340	$AlOH_3$ gél + Mg silikát	100-200 25-50
Gaviscon Antacid (USA)	2 tablety	bez údaja	bez údaja	$AlOH_3$ gél + Mg silikát	160 40
Gaviscon Extra Strength (USA)	2 tablety	bez údaja	bez údaja	$AlOH_3$ / $MgCO_3$ gél + $MgCO_3$	250 160
Gaviscon Liquid (USA)	15 ml	bez údaja	bez údaja	$AlOH_3$ / $MgCO_3$ gél + $MgCO_3$	160 392
Gaviscon Extra Strength Liquid (USA)	10 ml	bez údaja	bez údaja	$AlOH_3$ / $MgCO_3$ gél + $MgCO_3$	819 409
Gaviscon Tablets (Fr)	1 tableta	520	88,5	$AlOH_3$ gél + Mg silikát	167 30
Gaviscon Suspension (Fr)	10 ml	500	267	$CaCO_3$ + NaOH	
Gaviscon Infant (UK)	1 sáčok	225 Na alg. + 67,5 Mg alg.	-	-	-
Gastrocote (UK)	2 tablety	400	140	$AlOH_3$ gél + Mg silikát	160 80
Algicon Liquid (UK)	10 ml	500	100	$AlOH_3$ / $MgCO_3$ gél + $MgCO_3$	280 350

Produkt	Dávka: ml alebo tableta	Kyselina algínová alebo alginát sodný (mg/dávka)	$NaHCO_3$ (mg/ dávka)	Ďalšie antacidové zložky	
				Zložka	(mg/dávka)
Rennie Alginate (NL)	10 ml	300	-	$CaCO_3$ $MgCO_3$	1200 140

Podstata vynálezu

[0016] Vynález je definovaný tak, ako je uvedené v nárokoch. Všetky ďalšie uskutočnenia sú opísané len na ilustračné účely a akékoľvek tvrdenia, že by mohli byť tiež súčasťou vynálezu alebo iné podobné tvrdenia musia byť videné v kontexte tejto prihlášky, ako bola podaná, a nemenia rozsah nárokov.
[0017] V anatomickej oblasti postihnutej s GERD je extrémna variabilita dynamických podmienok a výrazné nepravidelnosti v povahe, rozpade a fyziologickej resorpcii bariérovej vrstvy nazývanej "raft". Raft môže byť nedostatočne priľnavý a elastický na konštantné priľnutie k tkanivu pažeráka a kardie, vo všetkých ich pohyboch a zmenách tvaru.
[0018] V niektorých prípadoch sa problémy vyskytli pri pediatrickom použití; uvádzané bolo najmä vytváranie nestráviteľnej hmoty nazývanej "gaviscoma", ktorá zotrváva *in situ* a je ťažké ju odstrániť.
[0019] Napriek tomu existuje rastúci dopyt po rýchlej úľave od pálenia záhy a symptómov refluxu predtým, ako alginátmi vytvorený raft pôsobí na tkanivá pažeráka; preto by bolo veľmi užitočné mať zložku, ktorá pokrýva pažerák a žalúdok s bariérovými vlastnosťami charakterizovanú rýchlou bioadhéziou ku tkanivu.
[0020] Kompozícia podľa tohto vynálezu rieši problémy a dosahuje vyššie uvedené ciele, pretože je charakterizovaná rýchlym účinkom v gastroezofageálnej úrovni, poskytujúc okamžitú úľavu zapáleným tkanivám a zabraňujúca tvorbe nerozpustného deponátu, ktorý spôsobuje upchatie (gaviscoma).
[0021] Predmetom tohto vynálezu je preto orálna kompozícia na použitie na liečenie ochorenia gastroezofageálneho refluxu, ktorá obsahuje nasledujúce zložky:

- extrakt z tamarindu
- kyselinu algínovú alebo jej soľ
- karbomér
- uhličitan a/alebo hydrogénuhličitan fyziologicky kompatibilného alkalického kovu alebo kovu alkalických zemín,

  pričom uvedený extrakt z tamarindu je sušený vodný alebo vodno-alkoholový extrakt z rastlinných semien majúci titrovaný obsah polysacharidu xyloglukánu najmenej 30 % hmotnostných.

[0022] Rastlina tamarind (vedecký názov *Tamarindus indica*) je vždy zelený strom patriaci do rodiny bôbovitých rastlín, ktorý môže dosiahnuť výšku 30 metrov; jeho plody sú struky obsahujúce 4 až 12 semien. Tamarind pozostáva z 31 % vody, 57 % cukrov, 5 % diétnych vlákien, popola, proteínu a tukov; minerály prítomné v tamarinde sú draslík prítomný vo veľkých množstvách, fosfor, horčík, sodík, vápnik a selén.
[0023] Tamarind obsahuje vitamíny A, B1, B2, B3, B5, B6, C, K, a J. Obsahuje aj veľmi malé percento vitamínu E.

[0024] Prítomné aminokyseliny zahŕňajú lyzín, tryptofán a metionín. Kyslá chuť tamarindu je spôsobená obsahom kyseliny vínnej približne 12 %.
[0025] Vlastnosti tamarindu sú čiastočne spôsobené diétnymi polysacharidmi, hemicelulózami ako sú xyloglukán, pektíny a slizy, ktoré okamžite chránia povrch zapáleného pažeráka pri prvom prechode. Xyloglukány extrahované zo semien tamarindu boli opísané ako posilňovač viskozity s mukomimetickými, mukoadhezívnymi a bioadhezívnymi účinkami (Saettone, 1997; Gupta, 2010, Semenzato, 2015).
[0026] Tamarindový extrakt bohatý na polysacharidy sa pripraví extrakciou semien rastliny s vodným alebo vodno-alkoholovým rozpúšťadlom, výhodne s vodou alebo vodou a etanolom vo variabilných pomeroch. Výsledný extrakt je potom vysušený. Extrakt podľa vynálezu má výhodne titrovaný obsah polysacharidu xyloglukánu najmenej 75 % hmotnostných.
[0027] Vo zvlášť výhodnom uskutočnení tohto vynálezu má extrakt podľa vynálezu formu žlto-bieleho prášku a má nasledujúce charakteristiky:

- HPLC testovaná hodnota *Tamarindus indica* na xyloglukán, založené na sušenej látke >= 75 %
- Dynamická viskozita 500-2000 cP (c = 2, voda, 100 ot./min.)
- Strata hmotnosti sušením <= 15,0 % (°C= +85, t= 16 hodín)
- Celkový popol <= 3,0 % podľa Európskeho liekopisu

[0028] Kompozícia podľa tohto vynálezu výhodne obsahuje 25 až 400 mg uvedeného tamarindového extraktu na dávkovú jednotku.
[0029] Kyselina algínová alebo jej soľ použitá v kompozícii podľa vynálezu má obyčajne viskozitu nižšiu ako 2000 mPas pri 10 % koncentrácii vo vode pri 20 °C-Brookfield Lv, 20 ot./min. Kompozícia výhodne obsahuje 25 až 900 mg kyseliny algínovej alebo jej soli, výhodnejšie 50 až 500 mg.
[0030] Karboxyvinylpolymér (alebo karboxypolymetylén), komerčne známy ako karbomér (Handbook of Excipients, 5. ed., str. 111) alebo Carbopol®, je syntetický polymér s vysokou molekulovou hmotnosťou získaný polymerizáciou kyseliny akrylovej v prítomnosti 0,75-2 % hmotn./hmotn. alylovej sacharózy na získanie zosieťovanej štruktúry.
[0031] Obsah karboxyovej skupiny (-COOH) je v rozsahu medzi 56,0 a 68,0 %. Vodná disperzia prášku si vyžaduje neutralizáciu s NaOH alebo organickými zásadami na získanie gélov s rôznymi viskozitami. Viskozita je ovplyvnená s pH. Použité pH je obyčajne v rozsahu medzi 5 a 9. Tým vzniknú viskózne roztoky alebo gély a viskozita závisí od pH a od neutralizačnej zásady.
[0032] Karbomér môže byť stupňa 934P, 971P alebo 974P, a výhodne je ním Carbopol 974P, ktorý predstavuje viskozitu v rozsahu medzi 25000 a 40000 cP pri koncentrácii 0,5 % vo vode pri pH 7,3-7,8 pri 25 °C-Brookfield RTV, hriadeľ č. 6,20 ot./min.
[0033] Kompozícia podľa vynálezu výhodne obsahuje 10 až 100 mg karboméru na dávkovú jednotku.
[0034] Kompozícia podľa vynálezu tiež obsahuje uhličitan a/alebo hydrogénuhličitan fyziologicky kompatibilného alkalického kovu alebo kovu alkalických zemín, výhodne vybraného z uhličitanu vápenatého a hydrogénuhličitanu draselného. Kompozícia výhodne obsahuje 10 až 500 mg uvedeného uhličitanu a/alebo hydrogénuhličtanu fyziologicky kompatibilného alkalického kovu alebo kovu alkalických zemín.
[0035] Ako ďalšie účinné zložky môže kompozícia obsahovať extrakt slezu, extrakt harmančeka alebo extrakt zázvoru vo forme esenciálnych olejov, ako sušené extrakty alebo tekutiny, alebo ako rastlinný materiál.
[0036] Kompozícia podľa vynálezu tiež obsahuje pomocné látky ako sú riedidlá, príchute a sladidlá.

[0037] Uvedená kompozícia môže byť v tuhej alebo kvapalnej forme, výhodne vo forme tablety alebo vodnej suspenzie.
[0038] Tuhé kompozície tvoria po žuvaní so slinami kvapalnú suspenziu a výhodne majú formu vo vode rozpustného alebo v ústach rozpustného granulátu alebo žuvacej tablety. Kvapalné kompozície majú výhodne formu viacdávkovej alebo jednodávkovej liekovky alebo sáčku.
[0039] U zvieracích modelov bola pozorovaná silná priľnavosť k sliznici, ktorá je porovnateľná s tou, ktorú vyvoláva guarová guma a väčšia ako u iných neutrálnych vo vode rozpustných mukoadhezívnych polymérov ako sú arabinogalaktány, kyselina hyalurónová, hydroxypropylcelulóza, hydroxyetylcelulóza a polyvinyalkohol (Nakamura, 1996; Di Colo, 2009; Uccello-Barretta, 2011 a 2013).
[0040] Kombinácia zložiek preto poskytuje okamžitú ochranu tkaniva pažeráka vzhľadom na účinný bariérový efekt.
[0041] Počas charakterizačných testov produktu bol prekvapivo pozorovaný nárast v tekutosti, plasticite a rýchlosti rozpúšťania raftu vytvoreného alginátmi a základnými uhličitanovými soľami. Takto kompozícia podľa tohto vynálezu, poskytujúca tiež rýchlejší ochranný účinok pažeráka a žalúdka vzhľadom na prítomnosť tamarindových polysacharidov, vyvoláva lepšiu adhéziu alginátového raftu v rôznych dynamických podmienkach pažeráka a kardie, a rýchlejšiu resorpciu formácie alginátu, čím zabraňuje uloženiu nežiaducich hmôt na vstupe do žalúdka.
[0042] Kompozícia podľa tohto vynálezu preto predstavuje nasledujúce vlastnosti: (1) ochranný účinok na sliznicu žalúdka a pažeráka; (2) prevenciu vytvárania kyslej peny v žalúdku; (3) účinné pôsobenie voči gastritíde a vredom.

Príklad 1 - žuvacia tableta

Príklad 1A:

[0043]

ZLOŽKA	(mg) na dávkovú jednotku	g/100 g
Prvá skupina		
Uhličitan vápenatý, granul. Pharmagnesia CC Typ 140	25,0	2,27
Hydrogénuhličitan draselný (jemný prášok)	100,0	9,09
Tamarindus indica xyloglukán	50,0	4,55
Alginát sodný	200,0	18,19
Mikrokryštalická celulóza 102	240,0	21,82
Manitol 200 SD	126,4	11,49
Manitol CD 400	145,0	13,18
Stearát horečnatý	10,0	0,91
Maltodextríny IT19	171,2	15,56
Druhá skupina		
Mentolová príchuť	15,0	1,36
Sukralóza	3,0	0,27
Levilit	10,0	0,91
Maltodextríny IT19	4,4	0,40
Charakteristiky tablety: okrúhla, plochá, priemer 16 mm TVRDOSŤ > 6-9 kN		

DROBIVOSŤ< 3 %

Príklad 1B:

[0044]

ZLOŽKA	(mg) na dávkovú jednotku	g/100g
Prvá skupina		
Uhličitan vápenatý	25,000	2,62
Tamarindus indica xyloglukán	100,000	10,47
Alginát sodný	100,000	10,48
Mikrokryštalická celulóza 102	150,000	15,71
Manitol 200 SD	240,000	25,13
Maltodextríny	25,000	2,62
Druhá skupina		
Mentolová príchuť	15,0	1,36
Hydrogénuhličitan draselný (jemný prášok)	100,0	9,09
Stearát horečnatý	10,000	1,05
Sukralóza	2,360	0,25
Maltodextríny	171,200	17,93
Mliečna príchuť	10,000	1,05
Anízová príchuť	10,000	1,05
Levilite	10,000	1,05
Charakteristiky tablety: Priemer 14 mm TVRDOSŤ > 5-7 kN DROBIVOSŤ < 3 %		

Príklad 2 - Spôsob prípravy

[0045]

a) V prípade tekutých práškov ako v kompozícii 1A (čas toku v prístroji EP na meranie dynamickej tekutosti < 20 sek.), použite proces miešania a priameho lisovania. Miešajte zložky uvedené v prvej skupine nasledujúcej kompozície vo vhodnom práškovom mixéri počas 15 minút pri 3-10 ot./min.. Potom pridajte zložky druhej skupiny a miešajte počas ďalších 3 minút. Zmes lisujte s vhodne vybaveným lisom na tablety;

b) V prípade práškov, ktoré nie sú tekuté, ako v kompozícii 1B, použite proces granulácie vo vhodnom mixéri s tekutinou (vodou) naliatou na pomocné látky prvej skupiny, a vysušte vo vhodnom sušiči až je zvyšková vlhkosť nižšia ako 6 %. Potom pridajte zložky druhej skupiny a miešajte počas ďalších 3 minút. Zmes lisujte s vhodne vybaveným lisom na tablety.

Príklad 3 - kvapalná formulácia pripravená na použitie

[0046]

ZLOŽKA	(mg) na dávkovú jednotku	g/100g
Prvá skupina		
Demineralizovaná voda	3592,500	23,950 %
Carbopol 974P	45,000	0,300 %
Druhá skupina		
Demineralizovaná voda	10500,000	70,000 %
Ťažký uhličitan vápenatý	50,000	0,333 %
Alginát sodný	400,000	2,667 %
Prírodný zázvor	2,400	0,016 %
Esenciálny zázvorový olej	2,100	0,014 %
Príchuť kondenzovaného mlieka	30,000	0,200 %
Anízová príchuť	30,000	0,200 %
Hydrogénuhličitan draselný	200,000	1,333 %
Sušený tamarindový extrakt	100,000	0,667 %
Nipagín sodný	30,000	0,200 %
Sukralóza	3,000	0,020 %
Etylalkohol	15,000	0,100 %
Druhá skupina		
NaOH	podľa potreby	podľa potreby
Špecifikácia suspenzie: *Tyčinkové balenie obsahujúce 15 ml (ekvivalent k približne 15000 mg) suspenzie* *Vzhľad: krémová tekutina, farebný až tmavý krém* *pH: 8,20 +/- 0,2* *Hustota: 1,024 +/- 0,05 g/ml*		

[0047] Produkt v tomto prípade testovaný v kadičke obsahujúcej 150 ml 0,1N kyseliny chlorovodíkovej má nasledujúce výkonnostné charakteristiky:
Priemerný čas potrebný na to, aby sa zrazenina produktu **zdvihla na povrch** kyseliny chlorovodíkovej (v sekundách)

Priemer. čas (sek.)	**SD (št. odch.)**
56,33	± 3,72

Priemerná hrúbka raftu 30 sekúnd po pridaní produktu

Priemer. hrúbka (mm)	**SD (št. odch.)**
15,67	± 2,07

Priemerná hrúbka raftu 2 minúty po pridaní produktu

Priemer. hrúbka (mm)	**SD (št. odch.)**
15,17	± 1,47

[0048] Vytvorený raft bol izolovaný a charakterizovaný na jeho visko-elastické vlastnosti s použitím Visco rotačného viskozimetra Rhostress 600, Haake, Enco, I.

[0049] Dynamická viskoelasticita (oscilačné testy) aplikuje konštantné šmykové napätie v lineárnej viskoelastickej oblasti s rastúcou frekvenciou v rozsahu 0,1 až 10 Hz.
[0050] Hodnotenými viskoelastickými parametrami boli skladovací modul G' (skladovací modul), index elastických vlastností a tgα.
[0051] Výsledky sú uvedené na obrázkoch 1 a 2, kde:

Obrázok 1: Meranie G' izolovaného raftu *vs* rýchlosť detekcie viskozimetra
Obrázok 2: Meranie tgα izolovaného raftu *vs* rýchlosť detekcie viskozimetra

Príklad 4 - Spôsob prípravy

[0052] V prvej nádobe dispergujte karbomér v približne 23 % z celkového množstva vody a udržujte pri pomalom miešaní (stupeň 1). V druhej nádobe dispergujte zložky druhej skupiny vo vode a udržujte pri pomalom miešaní počas 1 hodiny (stupeň 2).
[0053] Pridajte stupeň 2 k stupňu 1 a nastavte na pH medzi 8 a 8,4 s NaOH molárnym roztokom 1 (alebo 30 % roztokom), podľa potreby.
[0054] Výslednú suspenziu baľte na baliacej linke vybavenej na vytvorenie vhodných nádobiek (liekovky, tyčinkové balenia) obsahujúcich produkt.

Príklad 5 - Test bioadhézie

[0055] Hlavným cieľom tohto výskumu, uskutočneného na katedre farmaceutických vied univerzity v Catanii („Catania University Department of Pharmaceutical Science“), bolo *in vitro* vyhodnotiť v prvom stupni testovania mukoadhéziu tekutého produktu (nazývaný Ginger Tamarind Anti-reflux PJ347-6) voči bunkám epitelu gastrointestinálneho traktu. Druhým cieľom vyvinutým v druhom stupni testovania bolo stanoviť odolnosť mukoadhezívnej vrstvy v čase (tvorenej interakciou produktu s bunkami sliznice) voči účinku kyslého roztoku HCl (pH 3,5), simulujúcemu žalúdočné šťavy.
[0056] Mukoadhezívna schopnosť produktu Ginger Tamarind Anti-reflux (PJ347-6) bola hodnotená testom *in vitro* s použitím bunkových línií Caco-2.
[0057] Črevné bunky línie Caco-2 boli vybrané ako model epitelových buniek, pretože predstavujú morfologické a biochemické charakteristiky typické pre absorpčné enterocyty prítomné v gastrointestinálnom trakte. Väzba látky bola hodnotená podľa lektín-glykoproteínovej percentuálnej inhibície. Lektín je umelo viazaný na biotín, ktorý je schopný sa viazať so streptavidín-peroxidázou pridanou do bunkovej suspenzie. Po opakovaných premytiach je do bunkovej suspenzie pridaný O-fenyldiamín (O-Pd) v prítomnosti peroxidu vodíka. Ak je v reakčnom médiu prítomná streptavidín-peroxidáza, O-Pd je oxidovaný, a vytvorí sa žltá farba. Po približne jednej minúte sa reakcia zastaví s 1M HCl. Intenzita farby meraná spektrofotometrom je úmerná množstvu lektínu viazaného s glukozidovými skupinami na bunkovej membráne.
[0058] V prípade buniek vopred ošetrených s produktom majúcim mukoadhezívnu schopnosť (inkubácia pri 30 °C počas 15 minút pred spracovaním s lektínom), miesta na viazanie lektínu sú obsadené testovacou látkou, spôsobujúcou redukciu v intenzite výslednej farby, pretože sa viaže menej streptavidín-peroxidázy na biotinylovaný lektín.
[0059] Výsledky sú vyjadrené na základe percent väzby mukoadhezívnej látky. Kontrolné bunky sa považujú za 100 % zafarbených buniek. Čím menej buniek je zafarbených (ako percento kontrolných buniek), tým vyššie množstvo mukoadhezívnej látky je viazané na bunkovú membránu.
[0060] Ako referencia, dobrá bioadhezívna látka zriedka prekročí 70 % výsledku.

[0061] Každý experiment týkajúci sa daného času vystavenia prietoku kyslému roztoku bol uskutočnený trikrát.
[0062] Výsledky ukázali dobrú mukoadhéziu produktu voči Caco-2 gastrointestinálnym bunkám. Stupeň mukoadhézie získaný pre roztok produktu Ginger Tamarind Anti-reflux (PJ347-6) (zriedený 1:2) bol 69,6 ± 3,0 %, výrazne odlišný od toho, ktorý bol získaný pri zriedení 1:5 (56,6 ± 4,7 %, $p < 0,05$) (tabuľka 2).

Tabuľka 2

Percentá mukoadhézie tamarindového produktu (PJ347-6) (zriedeného 1:2 a 1:5) ku Caco-2 gastrointestinálnym bunkám.		
Ginger Tamarind Anti- reflux (PJ347-6)	**zriedenie 1:2**	**zriedenie 1:5**
A	72,7	61,9
B	66,8	52,8
C	69,3	55,1
Stredná hodnota ± štand. odchýlka	69,6 ± 3,0	56,6 ± 4,7

[0063] Druhý stupeň skúšok sa týka stanovenia sily mukoadhezívnej vrstvy vytvorenej interakciou medzi polysacharidovými zložkami produktu a bunkami sliznice.
[0064] Výsledky získané v dynamických testoch indikovali zaujímavú schopnosť týchto polysacharidov zostať bioadherentnými k sliznici, umožňujúc dobrú mukoadhéziu v prvej hodine kontaktu, ktorá stále zostala značná po druhej hodine.
[0065] Po 0,5 hod., 1 hod. a 2 hod., boli percentá mukoadhézie 53,9 ± 4,0 % (0,5 hod.), 46,0 ± 2,5 % (1 hod.); 37,0 ± 2,2 % (2 hod.) (tabuľka 3).

Tabuľka 3

Odolnosť mukoadhezívnej vrstvy získanej s produktom Ginger Tamarind Anti-reflux (PJ347-6) zriedeným 1:5 v rôznych časoch (05 hod., 1 hod. a 2 hod.), voči simulovaným gastrointestinálnym šťavám (roztok HCl, pH 3,5).				
Ginger Tamarind Anti- reflux (PJ347-6)	**0 hodín**	**0,5 hodiny**	**1 hodina**	**2 hodiny**
A	61,9	58,3	47,1	37,8
B	52,8	50,7	43,2	34,5
C	55,1	52,6	47,8	38,6
Stredná hodnota ± štand. odch.	56,6 ± 4,7	53,9 ± 4,0	46,0 ± 2,5	37,0 ± 2,2

Príklad 6 - Testovanie raftu s tamarindovým extraktom a bez neho.

[0066] Jednoduchá metóda *in vitro*, ktorá deteguje tvorenie raftu, je opísaná v článku autorov C. Scarpignato a V. Savarino v Therapy perspectives Year XIV, č. 1, marec 2011.

1. Erlenmeyerova banka s úzkym hrdlom kalibrovaná na 100 ml sa naplní s 0,1 N roztokom kyseliny chlorovodíkovej;
2. z tyčinkového balenia sa pridá 10 gramov produktu "Anti-reflux";
3. produkt sa najskôr uloží na dno, vytvárajúc gél. Následne vývoj CO_2 spôsobí, že materiál pláva a súčasne vytvára gél a dosahuje hrdlo Erlenmeyerovej banky, vytvárajúc viskóznu zátku, ktorá, dokiaľ je hore, zabraňuje úniku obsahu po určitý čas.

[0067] Účinnosť uvedeného gélu je stanovená prevrátením Erlenmeyerovej banky a meraním času potrebného na vytvorenie otvoru v géli a uniknutie kvapaliny.

[0068] Nebezpečenstvo zvyškov, ako sú formácie nazývané "gaviscoma", je hodnotené na základe času, počas ktorého tieto zostávajú po vyprázdnení zostávajúceho hrudkovitého gélu v Erlenmeyerovej banke.
[0069] Nasledujúce porovnávacie údaje sa týkajú kompozície podľa tohto vynálezu (alginát, uhličitan vápenatý, karbopol a tamarindový extrakt), a boli stanovené po jej inverzii v Erlenmeyerovej banke s 0,1N kyselinou chlorovodíkovou. Hodnotené porovnávacie produkty boli Gaviscon Advance (UK), ktorý neobsahuje tamarindový extrakt a Gaviscon Liquid (UK), ktorý neobsahuje ani karbopol ani tamarindový extrakt.

Produkt	**DOBA VYTVORENIA RAFTU (sek.)**			**DOBA ROZPADU RAFTU (sek.)**			**PRÍTOMNOSŤ ZVYŠKU V ERLENMEYER. BANKE PO VYPRÁZDNENÍ**			**RAFT Homogenita/ Vzhľad**
Vzorka č.	**1**	**2**	**3**	**1**	**2**	**3**	**1**	**2**	**3**	
GAVISCON ADVANCE®	*90*	*85*	*120*	***1***	***1***	***1***	*ÁNO*	*ÁNO*	*ÁNO*	**Nehomogénny s veľkými hrudkami**
GAVISCON LIQUID	*120*	*130*	*95*	***3***	***5***	***5***	*NIE*	*NIE*	*NIE*	
Receptúra príkladu 3 bez tamarindu	*35*	*40*	*37*	***0,5***	***1***	***1***	*NIE*	*NIE*	*NIE*	**Vláknitý, homogénny**
Receptúra príkladu 3 s tamarindom	*5*	*4*	*5*	***3***	***3***	***5***	*NIE*	*NIE*	*NIE*	

[0070] Výsledky ukazujú väčšiu plasticitu v prítomnosti tamarindu a neprítomnosť hrudkovitých zvyškov po vyprázdnení Erlenmeyerovej banky.
[0071] Rovnaký test bol zopakovaný na 2 najlepších vzorkách Gaviscon Liquid a receptúre príkladu 3 s tamarindom, ale inkubované počas 30 minút pri teplote + 37 °C, ktorá je ekvivalentná teplote tela.

Produkt	**DOBA ROZPADU RAFTU po 30 min. pri +37 °C (sek.)**				**PRÍTOMNOSŤ ZVYŠKU V ERLENMEYER. BANKE PO VYPRÁZDNENÍ**			**RAFT Homogenita/Vzhľad**
Vzorka č.		**1**	**2**	**3**	**1**	**2**	**3**	
GAVISCON LIQUID		*3*	*3*	*4*	*YES*	*YES*	*YES*	Nehomogénny s veľkými hrudkami
Receptúra príkladu 3 s tamarindom		*10*	*8*	*7*	*NO*	*NO*	*NO*	Rovnomerný a homogénny

[0072] Pri +37 °C bol produkt obsahujúci tamarind vždy bez hrudiek, zahustený a odolnejší voči rozpadu ako pri teplote miestnosti.

Patentové nároky

1. Orálna kompozícia na použitie na liečenie ochorenia gastroezofageálneho refluxu obsahujúca nasledujúce zložky:

   - tamarindový extrakt
   - kyselinu algínovú alebo jej soľ
   - karbomér
   - fyziologicky kompatibilný uhličitan a/alebo hydrogénuhličitan alkalického kovu alebo kovu alkalických zemín,

   pričom uvedený tamarindový extrakt je sušený vodný alebo vodno-alkoholový extrakt z rastlinných semien majúci titrovaný obsah polysacharidu xyloglukánu najmenej 30 % hmotnostných.

2. Kompozícia na použitie podľa nároku 1, pričom uvedený tamarindový extrakt má titrovaný obsah polysacharidu xyloglukánu najmenej 75 % hmotnostných.

3. Kompozícia na použitie podľa nárokov 1 až 2, obsahujúca 25 mg až 400 mg uvedeného tamarindového extraktu na dávkovú jednotku.

4. Kompozícia na použitie podľa nárokov 1 a 3, obsahujúca 25 mg až 900 mg kyseliny algínovej alebo jej soli na dávkovú jednotku.

5. Kompozícia na použitie podľa nároku 4, obsahujúca 50 mg až 500 mg kyseliny algínovej alebo jej soli na dávkovú jednotku.

6. Kompozícia na použitie podľa nároku 1, obsahujúca 10 mg až 100 mg karboméru na dávkovú jednotku.

7. Kompozícia na použitie podľa nároku 1, obsahujúca uhličitan vápenatý a/alebo hydrogénuhličitan draselný.

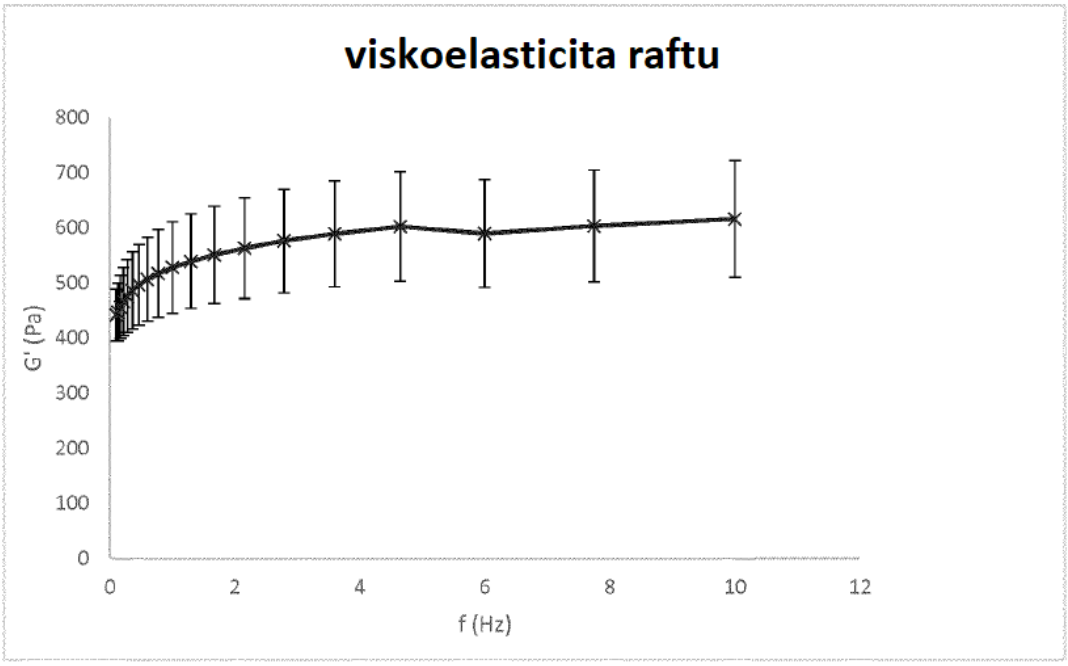
8. Kompozícia na použitie podľa nároku 1, obsahujúca 10 mg až 500 mg uvedeného fyziologicky kompatibilného uhličitanu a/alebo hydrogénuhličitanu alkalického kovu alebo kovu alkalických zemín na dávkovú jednotku.

9. Kompozícia na použitie podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, obsahujúca ako ďalšie účinné zložky extrakt slezu, extrakt harmančeka alebo extrakt zázvoru.

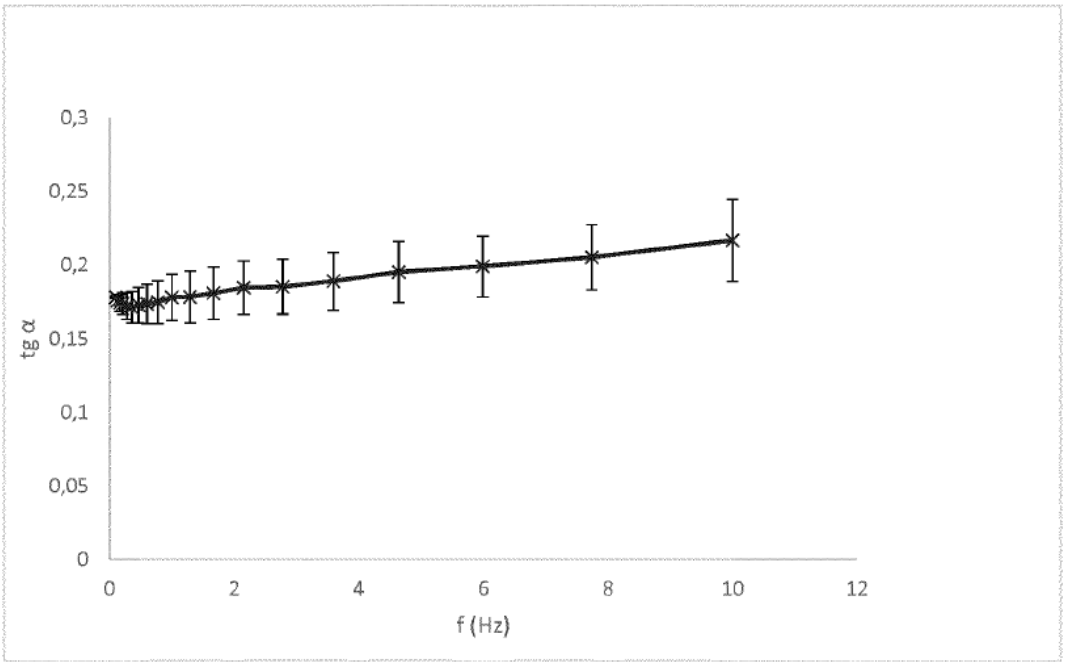
10. Kompozícia na použitie podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, ktorá je v pevnej alebo kvapalnej forme.

11. Kompozícia na použitie podľa nároku 10, ktorá je vo forme tablety alebo vodnej suspenzie.

Obr. 1


viskoelasticita raftu
800
700
600
500
400
300
200
100
0
G' (Pa)
0
2
4
6
8
10
12
f (Hz)

Obr. 2


0,3
0,25
0,2
0,15
0,1
0,05
0
tg α
0
2
4
6
8
10
12
f (Hz)