

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 47/36

A61P 1/04 A61K 31/736



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 00806957.3

[45] 授权公告日 2004 年 11 月 3 日

[11] 授权公告号 CN 1173743C

[22] 申请日 2000.5.4 [21] 申请号 00806957.3
 [30] 优先权
 [32] 1999.5.5 [33] GB [31] 9910212.1
 [86] 国际申请 PCT/GB2000/001711 2000.5.4
 [87] 国际公布 WO2000/067799 英 2000.11.16
 [85] 进入国家阶段日期 2001.10.30
 [71] 专利权人 雷克特本克斯尔保健(英国)有限公司
 地址 英国伯克郡
 [72] 发明人 彼得·威廉姆·德埃忒玛
 保罗·A·迪克森
 弗兰克·查德维克·汉普森
 伊恩·G·乔利夫
 审查员 王灵茹

[74] 专利代理机构 北京三友知识产权代理有限公司
 代理人 黄健 刘新宇

权利要求书 5 页 说明书 18 页

[54] 发明名称 治疗食道紊乱的组合物

[57] 摘要

通过混合藻酸盐(酯)、黄原胶和/或角叉菜胶及葡甘露聚糖和/或半乳甘露聚糖制备具有改善的生物粘附性的药物组合物。该组合物可以给粘膜表面提供保护和治疗作用。

ISSN 1008-4274

1、含有以下组分的组合物在制备治疗和/或预防食道中刺激和/或损伤，反流引起的或与反流有关的口腔、喉、咽和/或胃的疾病和/或刺激和/或其它疾病的粘膜粘附性药物中的用途：

- 5 a) 0.1 至 11.0 重量份的单价藻酸盐；
b) 0.01 至 3.0 重量份的选自黄原胶、角叉菜胶及其混合物的树胶；及
c) 0.01 至 3.0 重量份的选自半乳甘露聚糖、葡甘露聚糖及其混合物的胶。

2、权利要求 1 所述的用途，其中藻酸盐是钠盐、钾盐或铵盐。

- 10 3、权利要求 1 所述的用途，其中该组合物在 20℃在 Brookfield 粘度计上用 3 号转轴检测时粘度为 500 至 10000mPa. s。

4、权利要求 1 所述的用途，其中含有 0.1 至 8 重量份的组分 a)。

5、权利要求 1 所述的用途，其中含有 0.1 至 1.5 重量份的组分 b)。

6、权利要求 1 所述的用途，其中含有 0.1 至 1.5 重量份的组分 c)。

- 15 7、权利要求 1 所述的用途，其中组分 b) 和 c) 在组合物中存在的总量为 0.2 至 2.5 重量份。

8、权利要求 7 所述的用途，其中组分 b) 和 c) 在组合物中存在的总量为 0.7 至 2 重量份。

- 20 9、权利要求 8 所述的用途，其中组分 b) 和 c) 在组合物中存在的总量为 1 至 1.6 重量份。

10、权利要求 1 所述的用途，其中组分 b) 和 c) 在组合物中存在量的比例为 1:10 至 10:1。

11、权利要求 10 所述的用途，其中组分 b) 和 c) 在组合物中存在量的比例为 2:8 至 8:2。

- 12、权利要求 1 所述的用途，其中组分 c) 由半乳甘露聚糖组成。
- 13、权利要求 12 所述的用途，其中组分 c) 由槐树豆胶组成。
- 14、权利要求 1 所述的用途，其中组合物含有二氧化碳源。
- 15、权利要求 14 所述的用途，其中所述二氧化碳源是碱金属碳酸氢盐。
- 5 16、权利要求 15 所述的用途，其中所述碱金属碳酸氢盐是碳酸氢钠和/或碳酸氢钾。
- 17、权利要求 12 所述的用途，其中组合物含有二价或三价阳离子源。
- 18、权利要求 17 所述的用途，其中所述二价或三价阳离子源是钙离子。
- 19、权利要求 1 所述的用途，其中组合物还含有选自如下的活性组分：对
- 10 乙酰氨基酚，布洛芬，萘普生，双氯芬酸，酮洛芬，胆碱水杨酸盐，苄达明，丁丙诺啡，氢化可的松，倍他米松；减充血剂；镇咳剂；祛痰药；抗菌剂；心血管药；局麻药；抗酸剂；抗溃疡药；抗组胺药；止吐药；肠调节药；抗真菌药和抗生素。
- 20、权利要求 19 所述的用途，其中所述活性组分选自：假麻黄碱，脱
- 15 羟肾上腺素，羟甲唑啉，赛洛唑啉；右甲吗南，可待因，福尔可定；愈创甘油醚，正-乙酰半胱氨酸，溴己新；三氯生，氯二甲苯酚，戊间甲酚，己雷琐辛，二氯苄醇，苄醇；三硝酸甘油酯；苯佐卡因，利多卡因；碳酸钙，碳酸氢钠，三硅酸镁，氢氧化铝，镁加铝；甘珀酸，硫糖铝，西咪替丁，雷尼替丁，尼扎替丁，法莫替丁，奥美拉唑，泮托拉唑；氯雷他定，特非那定，苯
- 20 海拉明，氯苯拉明，曲普利啶，阿伐斯汀；普鲁氯嗪，舒马普坦；地芬诺酯，洛派丁胺，番泻叶甙；克霉唑；夫沙芬净，短杆菌素。
- 21、权利要求 1 所述的用途，其中组合物含有：
- | | |
|-------|-------|
| 磷酸二氢钾 | 1.00g |
| 磷酸氢二钾 | 4.00g |
| 碳酸氢钠 | 16.8g |

对羟基苯甲酸甲酯	4.00g
对羟基苯甲酸丙酯	0.60g
糖精钠	1.00g
黄原胶	9.80g
碳酸钙	8.00g
槐树豆胶	4.20g
藻酸钠 LFR5/60	50.00g
香料	0.70g
去离子水	加至 1000ml。

- 22、权利要求 1 所述的用途，其中组合物以单位剂型的形式存在。
- 23、权利要求 1 所述的用途，其中该药物是在治疗 and/或预防反流性食管炎、胃炎，与反流有关的消化不良和食道紊乱中用于包被生物表面。
- 24、用于治疗食道紊乱的药物组合物，所述组合物含有：
- 5 a) 0.1 至 11 重量份的单价藻酸盐；
- b) 0.01 至 3.0 重量份的选自黄原胶、角叉菜胶及其混合物的树胶；及
- c) 0.01 至 3.0 重量份的选自半乳甘露聚糖、葡甘露聚糖及其混合物的胶。
- 25、权利要求 24 所述的组合物，其中含有 0.1 至 8 重量份的组分 a)。
- 10 26、权利要求 24 所述的组合物，其中含有 0.1 至 1.5 重量份的组分 b)。
- 27、权利要求 24 所述的组合物，其中含有 0.1 至 1.5 重量份的组分 c)。
- 28、权利要求 24 所述的组合物，其中藻酸盐是钠盐、钾盐或铵盐。
- 29、权利要求 24 所述的组合物，其在 20℃在 Brookfield 粘度计上用 3 号转轴检测时粘度为 500 至 10000mPa. s。
- 15 30、权利要求 24 所述的组合物，其中组分 b) 和 c) 在组合物中存在的总量为 0.2 至 2.5 重量份。
- 31、权利要求 30 所述的组合物，其中组分 b) 和 c) 在组合物中存在的总

量为 0.7 至 2 重量份。

32、权利要求 31 所述的组合物，其中组分 b) 和 c) 在组合物中存在的总量为 1 至 1.6 重量份。

33、权利要求 24 所述的组合物，其中组分 b) 和 c) 在组合物中存在量
5 的比例为 1:10 至 10:1。

34、权利要求 33 所述的组合物，其中组分 b) 和 c) 在组合物中存在量的比例为 2:8 至 8:2。

35、权利要求 24 所述的组合物，其中组分 c) 由半乳甘露聚糖组成。

36、权利要求 24 所述的组合物，其中组分 c) 由槐树豆胶组成。

10 37、权利要求 24 所述的组合物，其中含有二氧化碳源。

38、权利要求 37 所述的组合物，其中所述二氧化碳源是碱金属碳酸氢盐。

39、权利要求 38 所述的组合物，其中所述碱金属碳酸氢盐是碳酸氢钠和/或碳酸氢钾。

15 40、权利要求 37 所述的组合物，其中含有二价或三价阳离子源。

41、权利要求 40 所述的组合物，其中所述二价或三价阳离子源是钙离子。

42、权利要求 24 所述的组合物，其中还含有选自如下的活性组分：对乙酰氨基酚，布洛芬，萘普生，双氯芬酸，酮洛芬，胆碱水杨酸盐，苄达明，
20 丁丙诺啡，氢化可的松，倍他米松；减充血剂；镇咳剂；祛痰药；抗菌剂；心血管药；局麻药；抗酸剂；抗溃疡药；抗组胺药；止吐药；肠调节药；抗真菌药和抗生素。

43、权利要求 42 所述的组合物，其中所述活性组分选自：假麻黄碱，脱羟肾上腺素，羟甲唑啉，赛洛唑啉；右甲吗南，可待因，福尔可定；愈创甘油醚，正-乙酰半胱氨酸，溴己新；三氯生，氯二甲苯酚，戊间甲酚，己雷琐辛，二氯苄醇，苄醇；三硝酸甘油酯；苯佐卡因，利多卡因；碳酸钙，碳

酸氢钠, 三硅酸镁, 氢氧化铝, 镁加铝; 甘珀酸, 硫糖铝, 西咪替丁, 雷尼替丁, 尼扎替丁, 法莫替丁, 奥美拉唑, 泮托拉唑; 氯雷他定, 特非那定, 苯海拉明, 氯苯拉明, 曲普利啶, 阿伐斯汀; 普鲁氯嗪, 舒马普坦; 地芬诺酯, 洛派丁胺, 番泻叶甙; 克霉唑; 夫沙芬净, 短杆菌素。

- 5 44、用于治疗反流性食管炎、胃炎, 与反流有关的消化不良和/或食道紊乱的组合物, 所述组合物含有:

磷酸二氢钾	1.00g
磷酸氢二钾	4.00g
碳酸氢钠	16.8g
对羟基苯甲酸甲酯	4.00g
对羟基苯甲酸丙酯	0.60g
糖精钠	1.00g
黄原胶	9.80g
碳酸钙	8.00g
槐树豆胶	4.20g
藻酸钠 LFR5/60	50.00g
香料	0.70g
去离子水	加至 1000ml。

45、权利要求 24 所述的组合物, 其中组合物以单位剂型的形式存在。

46、权利要求 24 所述的组合物, 其是含水的可倾倒的液体。

治疗食道紊乱的组合物

技术领域

本发明涉及可除去的能粘附于表面的组合物。更具体地讲，本发明涉及
5 用于包被生物表面如粘膜表面和/或将活性组分转运到该生物表面的组合物。

背景技术

已知很多组合物是生物粘着性的(即能粘附生物表面，例如，粘液、皮肤、
10 粘膜表面、上皮等)，而此性质的价值已被充分认识。例如，生物粘附性物质可以用来将活性物质粘附在身体的特定部位以进行局部给药，或用来包被身体的特定部位。

但是，当生物粘附性物质在水溶液中施用到这样的表面时，由于每个生物粘附性分子对该表面的粘附力不太大，故它们可能容易被洗掉或被机械力除去。如果生物粘附材料含预在特定部位使用的活性试剂，但是它们却
15 被冲洗到其它部位，则这样可能导致其它问题。

当生物粘附性物质被用于上胃肠(GI)道(在那里被吞咽的唾液和/或粘液冲洗掉是特定的问题)时，此问题变得特别实际。

现有技术没有提供能粘附在生物表面并可以提供物理保护作用(如针对胃反流发作)及对此表面发挥治疗作用(例如，通过将药物活性组分转运到
20 该表面)的组合物。

因此，需要能包被生物表面以保护并使表面复原和/或将活性组分通过GI道转运到该表面的生物粘附性药物组合物。

还需要可除去的、能在摄食后并在该组合物到达胃内前立即粘附在食道的指定区域的药物组合物，该组合物能在摄食后及在接触胃之前立即发挥
25 保护和直接治疗的作用，不论此结果只是得自屏障性质还是在此制剂中加入了其它对治疗过程具有有利作用的活性组分带来的。

还要求这样的组合物能抗生理流体的洗刷，如唾液或使用者随后摄入

的流体和/或从胃中反流的流体。

除如上所述外，重要的是，当以液体形式存在时，这样的组合物的粘度足以使它们从一个容器中以使用者随时备用的形式提供和重复分配。

我们现在发现了可除去的粘附于哺乳动物生物物质表面的新的组合物，其满足了一些或全部上述要求。所得制剂的粘度和粘附性使得这些组合物表现出良好的粘附性、稳定性和抗洗刷性。

发明内容

按照本发明的第一个方面，其提供了治疗食道紊乱的药物组合物，该组合物含有：

10 a) 0.1 至 11.0 重量份，优选 2.5 至 8 重量份的藻酸盐(酯)(下文中称为组分 a)；

b) 0.01 至 3.0 重量份，优选 0.1 至 1.5 重量份的选自黄原胶、角叉菜胶及其混合物的树胶(下文中称为组分 b)；及

15 c) 0.01 至 3.0 重量份，优选 0.1 至 1.5 重量份的选自半乳甘露聚糖、葡甘露聚糖及其混合物的胶(下文中称为组分 c)。

术语“藻酸盐(酯)”用来包括藻酸、藻酸盐、藻酸衍生物，例如，酯如丙二醇酯及其混合物。

藻酸盐(酯)优选是藻酸的一价盐，例如，钠盐、钾盐或铵盐，首选钠盐。这样的藻酸盐可以由 FMC Biopolymer AS 提供，例如，Protanal LFR5/60 和 Protanal LF10L。

该组合物优选含有 1 至 10 重量份的藻酸盐(酯)，更优选 2 至 9 重量份，且首选 3 至 8 重量份。

优选组分 b) 包括大量的黄原胶，首选组分 b) 基本上由黄原胶组成。

在此说明书的文本中，“大量”是指，对于所指定的组分，其存在量超过 25 50%(重量)，优选超过 70%(重量)，更优选超过 90%(重量)，特别优选超过 95%(重量)。

组分 c) 可以是任何药用葡甘露聚糖或半乳甘露聚糖，包括其经酶改变

实施方案的含水组合物中。

黄原胶与葡甘露聚糖或半乳甘露聚糖如槐树豆胶的混合物，在食品工业中已被广泛用作增稠和胶凝剂。但是，1.0%重量黄原胶和0.4%重量的槐树豆胶的含水混合物在20℃在Brookfield粘度计上用No.3转轴检测时，粘度约35000mPa·s。在作用方面而言，其具有胶状的粘度，这带来的缺点是，首先是难以从瓶中重复流出计量的剂量，例如，5ml；而其次，如此粘稠的产品不会得到广大使用者对其口感、外观等的认同。

本发明人惊奇地发现向此混合物中加入一定量的藻酸盐(酯)确实将此混合物的粘度降低到了使用者可接受的水平。

10 已发现该组合物具有优异的生物粘附性，特别是在粘膜组织如食道。

在本发明优选的实施方案中，通过形成漂浮在产品使用者的胃内容物上的“筏”，该组合物还用于治疗 and/或改善胃反流的作用，该“筏”防止胃内容物向食道中的反流或在反流中先于胃内容物进入到食道中。

15 应理解在反流发作过程中该组合物先于胃内容物进入食道中，这在反流发作期间产生了有利作用，其原因是由于其优异的生物粘附性，该组合物粘附于或包被食道的物理屏障在反流发作中将再次发挥作用。

按照本发明的此优选的实施方案，该组合物还含有任何一种或多种选自如下的其它组分：药用发气剂、二或三价金属离子源、缓冲剂、防腐剂、甜味剂和矫味剂。

20 优选的药用发气剂为二氧化碳形成试剂，优选碱金属碳酸氢盐，例如，碳酸氢钠、碳酸氢钾和/或其混合物。在本发明的组合物中碱金属碳酸氢盐的浓度优选0.1至8重量份，更优选0.5至5重量份，进一步优选1至

3 重量份，并首选 1.5 至 3 重量份。

优选的二价或三价金属离子源适于在此组合物中交联藻酸盐(酯)分子以在胃中形成有效的“筏”。当这样的组合物到达胃中时，优选这些金属离子才得以提供，但是不得在此之前提供(由于这样使这些组合物过早地形成凝胶)。适宜的金属离子是铝及优选的钙离子。首选这些组合物中含有碳酸钙。

因此，本发明的组合物优选还含有 0.1 至 5 重量份的碳酸钙，更优选 0.5 至 3.5 重量份的碳酸钙，首选 0.75 至 3 重量份。

调节 pH 的试剂，即缓冲剂，例如，磷酸二氢钾和/或磷酸氢二钾可以含于此组合物中，其含量为 0.01 至 1 重量份。

本发明的组合物还可以含有防腐剂以防止微生物污染和随之变质。适宜的防腐剂的实例为对羟基苯甲酸的酯及其盐，它们优选混合使用。这样的酯的实例包括对羟基苯甲酸甲酯、乙酯、丙酯和丁酯。优选防腐剂的浓度是 0.01 至 0.5 重量份。

本发明的组合物也可以含有着色剂、甜味剂(如糖精钠)和/或矫味剂。优选这些组分以 0.01 至 1 重量份的量存在。

在本发明的此实施方案的组合物中，树胶，如黄原胶和槐树豆胶，作为生物粘附剂及(极有价值的)助悬剂，因此发挥了双重功能并避免了对独立的助悬剂如卡波姆的需要。因此，优选本发明的组合物不含除了树胶如黄原胶和槐树豆胶以外的助悬剂。

传统上卡波姆已在含藻酸盐(酯)的组合物中作为助悬剂以在胃中形成“筏”来防止胃反流。在不存在藻酸盐(酯)时，卡波姆是已知的生物粘附性物质，但是在藻酸盐(酯)的存在下此性质丧失。黄原胶和槐树豆胶，与卡波姆相比是有区别的，它们是适宜的助悬剂，同时显示改进的生物粘附性的组合物。黄原胶和槐树豆胶因此适于代替卡波姆作为此类组合物中的助悬剂。

本发明的组合物还可以含有其它组分以便提高此组合物所需的性质。例如，可以加入添加剂如二甲基硅油，以增加该制剂的疏水性，以便改善其抗洗刷性。

黄原胶可商购自 Kelco and Rhone Poulenc。槐树豆胶可商购自 Carob S. A. and Rhone Poulenc。

本发明的组合物还可以含有选自如下的活性组分：对乙酰氨基酚，布洛芬，萘普生，双氯芬酸，酮洛芬，胆碱水杨酸盐，苄达明，丁丙诺啡，氯化可的松，倍他米松；减充血剂（例如，假麻黄碱，脱羟肾上腺素，羟甲唑啉，赛洛唑啉）；镇咳剂（例如，右甲吗南，可待因，福尔可定）；祛痰药（例如，愈创甘油醚，正-乙酰半胱氨酸，溴己新）；抗菌剂（例如，三氯生，氯二甲苯酚，戊间甲酚，己雷琐辛，二氯苄醇，苄醇）；心血管药（例如，三硝酸甘油酯）；局麻药（例如，苯佐卡因，利多卡因）；抗酸剂（例如，碳酸钙，碳酸氢钠，三硅酸镁，氢氧化铝，镁加铝）；抗溃疡药（例如，甘珀酸，硫糖铝，西咪替丁，雷尼替丁，尼扎替丁，法莫替丁，奥美拉唑，泮托拉唑）；抗组胺药（例如，氯雷他定，特非那定，苯海拉明，氯苯拉明（chlorphenhydramine），曲普利啶，阿伐斯汀）；止吐药（例如，普鲁氯嗪，舒马普坦）；肠调节药（例如，地芬诺酯，洛派丁胺，番泻叶甙）；抗真菌药（例如，克霉唑）和抗生素（例如，夫沙芬净，短杆菌素）。

虽然本发明的组合物本身能提供此活性组分的靶向转运或缓释，但应意识到这样的组分优选不包括在此组合物中。但是，当包括活性组分时，该组合物可以包括少于 3 重量份，更优选 2 重量份，首选 1 重量份的活性组分。

本发明代表了对胃反流完全新的探索，其中在该组合物摄食后可以立即用该组合物将食道保护性地包被，以提供对胃反流出的酸的物理屏障。此外，该包被层可以含有产生屏障的组分，其作用是作为化学屏障（由于含有能中和或灭活在食道中造成刺激的酸或胃蛋白酶的组分）和物理屏

障。

应领会本发明的这些组合物可以粘附在哺乳动物体的其它生物表面，例如，口腔、咽喉的背部及舌下侧或胃。

在本发明的优选实施方案中，提供了含水的具生物粘附性的可倾倒的

5 液体组合物，其中含有：

磷酸二氢钾	1.00g
磷酸氢二钾	4.00g
碳酸氢钠	16.8g
对羟基苯甲酸甲酯	4.00g
对羟基苯甲酸丙酯	0.60g
糖精钠	1.00g
黄原胶	9.80g
碳酸钙	8.00g
槐树豆胶	4.20g
藻酸钠 LFR5/60	50.00g
香料	0.70g
去离子水	加至 1000ml

本发明的组合物可以存在于含多个剂量的容器中，例如，装有 50 至 1000ml 液体产品的瓶子。然后，使用者可以从该容器中分配出正确的剂量以便使用。

10 本发明的组合物可以以单位剂型的形式提供。因此，例如，该组合物可以以离散片剂或胶囊的固体形式存在。或者，该组合物可以以咀嚼胶囊的液体形式存在，其中选择性地含有多个隔室，每个隔室含有装满的体积，其一起构成了所需的总剂量。

但是，优选该组合物以在小药囊中的液体或凝胶的形式存在。这些小

药囊的容积可以为1至25ml, 优选5至20ml。

按照本发明的另一个方面, 其提供了治疗和/或预防反流性食管炎、胃炎, 与反流有关的消化不良和/或食道紊乱的方法, 该方法包括给需要的患者使用药理学有效量的药物组合物, 该组合物含有:

5 a) 0.1至11重量份, 优选2.5至8重量份的藻酸盐(酯)(下文中称为组分a);

b) 0.01至3.0重量份, 优选0.1至1.5重量份的选自黄原胶、角叉菜胶及其混合物的树胶(下文中称为组分b); 及

10 c) 0.01至3.0重量份, 优选0.1至1.5重量份的选自半乳甘露聚糖、葡甘露聚糖及其混合物的胶(下文中称为组分c)。

在本发明的此方面的优选实施方案中, 提供了治疗和/或预防反流性食管炎、胃炎, 与反流有关的消化不良和/或食道紊乱的方法, 该方法包括给需要的患者使用药理学有效量的含水的具有生物粘附性的可倾倒的液体组合物, 该组合物含有:

15 a) 0.1至11%重量, 优选2.5至8%重量的藻酸盐(酯)(下文中称为组分a);

b) 0.01至3.0%重量, 优选0.1至1.5%重量的黄原胶(下文中称为组分b); 及

20 c) 0.01至3.0%重量, 优选0.1至1.5%重量的半乳甘露聚糖或葡甘露聚糖(下文中称为组分c)。

按照本发明的另一个方面, 其提供了本发明的组合物在制备治疗食道中刺激和/或损伤, 反流引起的或与反流有关的口腔、喉、咽和/或胃的疾病或刺激和/或其它疾病的药物中的用途, 该治疗包括给需要的患者使用药理学有效量的此药物。

25 按照本发明的另一个方面, 其提供了如下组合物在治疗和/或预防反流性食管炎、胃炎, 与反流有关的消化不良和/或食道紊乱中用于包被生物

表面的用途, 该组合物含有:

a) 0.1 至 11 重量份, 优选 2.5 至 8 重量份的藻酸盐(酯)(下文中称为组分 a);

b) 0.01 至 3.0 重量份, 优选 0.1 至 1.5 重量份的选自黄原胶、角叉菜
5 胶及其混合物的树脂(下文中称为组分 b); 及

c) 0.01 至 3.0 重量份, 优选 0.1 至 1.5 重量份的选自半乳甘露聚糖、
葡甘露聚糖及其混合物的胶(下文中称为组分 c)。

在本发明的此方面的优选实施方案中, 其提供了如下的含水、具生物粘
附性、可倾倒的液体组合物, 在治疗和/或预防反流性食管炎、胃炎, 与反
10 流有关的消化不良和/或食道紊乱中用于包被生物表面的用途, 该组合物含
有:

a) 0.1 至 11 重量份, 优选 2.5 至 8 重量份的藻酸盐(酯)(下文中称为
组分 a);

b) 0.01 至 3.0 重量份, 优选 0.1 至 1.5 重量份的黄原胶(下文中称为
15 组分 b); 及

c) 0.01 至 3.0 重量份, 优选 0.1 至 1.5 重量份的半乳甘露聚糖或葡甘
露聚糖(下文中称为组分 c)。

按照本发明的另一个方面, 其提供了如下组合物, 其中含有:

a) 0.1 至 11.0 重量份, 优选 2.5 至 8 重量份的藻酸盐(酯)(下文中称
20 为组分 a);

b) 0.01 至 3.0 重量份, 优选 0.1 至 1.5 重量份的选自黄原胶、角叉菜
胶及其混合物的树脂(下文中称为组分 b); 及

c) 0.01 至 3.0 重量份, 优选 0.1 至 1.5 重量份的选自半乳甘露聚糖、
葡甘露聚糖及其混合物的胶(下文中称为组分 c), 其用于治疗 and/或预防反
25 流性食管炎、胃炎, 与反流有关的消化不良和/或食道紊乱的方法中, 该方
法包括给需要的患者使用药理学有效量的该组合物。

本文中所述的任何发明或实施方案的任何方面的任何特征，可以与本文中所述的任何其它发明或实施方案的任何方面的任何特征结合。

现在本发明通过如下实施例举例说明。

5

实施例 1

	mg/10ml
磷酸二氢钾	20.00
磷酸氢二钾	40.00
碳酸氢钠	168.00
对羟基苯甲酸乙酯	20.00
对羟基苯甲酸丁酯钠	2.22
糖精钠	10.00
黄原胶	49.00
碳酸钙	80.00
槐树豆胶	21.00
藻酸钠 LFR5/60	300.00
香料	7.00
去离子水	加至 10ml

制备方法:

1. 将槐树豆胶加入到水中，加热至 40℃并混合。
 2. 加入藻酸钠并混合。
 3. 加入碳酸氢钠、磷酸盐、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丁酯钠和糖精钠并混合。
- 10

4. 加入黄原胶并混合。
5. 加入碳酸钙并混合。
6. 加入香料并将水加至预定体积并混合。

5 实施例 2

磷酸二氢钾	0.2%
磷酸氢二钾	0.4%
碳酸氢钠	2.67%
对羟基苯甲酸乙酯	0.2%
对羟基苯甲酸丁酯钠	0.022%
糖精钠	0.1%
黄原胶	0.49%
碳酸钙	1.60%
槐树豆胶	0.21%
藻酸钠 LFR5/60	5.00%
香料	0.07%
去离子水	加至 100% 体积

(所有百分比是占每体积组合物的重量)

制备方法与实施例 1 相同。

实施例 3

	g/1000ml
磷酸二氢钾	2.00
磷酸氢二钾	4.00
碳酸氢钠	16.8
对羟基苯甲酸乙酯	2.00

对羟基苯甲酸丁酯钠	0.22
糖精钠	1.00
黄原胶	9.80
碳酸钙	8.00
槐树豆胶	4.20
藻酸钠 LFR5/60	50.00
香料	0.70
去离子水	加至 1000ml

制备方法:

1. 将磷酸盐、对羟基苯甲酸酯、糖精和碳酸氢钠加入到部分水中并混合。
- 5 2. 加入黄原胶并混合。
3. 加入碳酸钙并混合。
4. 加入槐树豆胶并混合。
5. 加入藻酸钠并混合。
6. 加入香料，加至预定的体积并混合。

10

实施例 4

	mg/10ml
磷酸二氢钾	20.00
磷酸氢二钾	40.00
碳酸氢钠	168.00
对羟基苯甲酸乙酯	20.00
对羟基苯甲酸丁酯钠	2.20
糖精钠	10.00

黄原胶	49.00
碳酸钙	80.00
槐树豆胶	21.00
二甲基硅油	100.00
藻酸钠 LFR5/60	100.00
藻酸钠 LF10L	100.00
香料	7.00
去离子水	加至 10ml

制备方法:

1. 向水中加入磷酸盐并混合。
2. 向(1)中加入碳酸氢钠、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丁酯钠
- 5 和糖精钠并混合。
3. 向(2)中加入黄原胶并混合。
4. 向(3)中加入碳酸钙并混合。
5. 向(4)中加入槐树豆胶并混合。
6. 向(5)中加入二甲基硅油并混合。
- 10 7. 将两种藻酸钠干混并加入到(6)中, 并混合。
8. 加入香料, 并将水加至预定的体积并混合。

实施例 5

	mg/10ml
磷酸二氢钾	20.00
磷酸氢二钾	40.00
碳酸氢钠	168.00
对羟基苯甲酸乙酯	20.00

对羟基苯甲酸丁酯钠	2.22
糖精钠	10.00
黄原胶	49.00
碳酸钙	80.00
槐树豆胶	21.00
藻酸钠 LF10L	250.00
香料	7.00
去离子水	加至 10ml

制备方法与实施例 3 相同。

实施例 6

磷酸二氢钾	1.00g
磷酸氢二钾	4.00g
碳酸氢钠	16.8g
对羟基苯甲酸甲酯	4.00g
对羟基苯甲酸丙酯	0.60g
糖精钠	1.00g
黄原胶	9.80g
碳酸钙	8.00g
槐树豆胶	4.20g
藻酸钠 LFR5/60	50.00g
香料	0.70g
去离子水	加至 1000ml

制备方法:

1. 将槐树豆胶加入到部分水中并加热至 40℃。
2. 向另一部分水中加入藻酸钠、磷酸盐、碳酸氢钠、对羟基苯甲酸酯

和糖精并混合。

3. 向第三部分水中加入黄原胶并混合。
4. 将(2)加入到(1)中并混合。
5. 将(3)加入到(4)中并混合。
- 5 6. 加入碳酸钙、香料, 加至预定的体积并混合。

实施例 7

本发明的优选实施方案的组合物与已知的液体胃肠道产品(Gaviscon Liquid(注册商标))进行比较研究。检测组合物与人造表面的粘附力作为
10 食道生物粘附的指示。将产品施用到一定长度的粘度测量(visking)套管中, 该套管在潮湿环境中且与水平成一定角度。用恒定流速的水从该管中冲刷产品并监控保留在此管中产品的重量。

用每种产品至少进行三份实验并记录平均时间。

比较研究的结果给出如下。

时间(分钟)	%粘附力		
	实施例 3	实施例 5	Gaviscon Liquid (RTM)
2.00	17.00	40.00	10.00
4.00	9.00	15.00	3.00
6.00	8.00	11.00	1.00
8.00	7.00	10.00	0.00
10.00	7.00	9.00	0.00
12.00	6.00	10.00	0.00
14.00	4.00	10.00	0.00
16.00	5.00	7.00	0.00
18.00	4.00	7.00	0.00
20.00	4.00	3.00	0.00
22.00	4.00	3.00	0.00
24.00	3.00	1.00	0.00
16.00	3.00	0.00	0.00
28.00	0.00	0.00	0.00

表 3: 用实施例 3、实施例 5 和 Gaviscon Liquid (RTM) 进行食道生物粘附力的比较研究

实施例 8

		每片
1.	Alginate H120L	250mg
2.	黄原胶	35mg
3.	槐树豆胶	15mg
4.	木糖醇	300mg
5.	甘露醇	1225mg
6.	聚维酮 K30	100mg
7.	香料	25mg
8.	硬脂酸镁	50mg

5

制备方法:

1. 干混 1、2、3、4 和 5。
2. 用 6 的异丙醇溶液制粒, 在 50°C 下干燥。
3. 将干燥的颗粒通过 1000 微米筛。
4. 将 7 和 8 加入到颗粒中, 混合 3 分钟并压制为片剂。

10

实施例 9

将实施例 3 的制剂包装到箔衬的小药囊中, 其中每个小药囊装有 10 毫升的该组合物。小药囊的内容物可以通过撕掉部分小药囊并将此小药囊的内容物挤出到口中进行给药。

15

实施例 10

制备含有不同浓度藻酸钠的 1.0%重量/体积黄原胶和 0.4%重量/体积槐树豆胶的不同的含水混合物，并检测它们的粘度。结果如下。

表 1: 对于 1.0%重量的黄原胶和 0.4%重量的槐树豆胶，粘度与藻酸钠%重量的关系

藻酸钠(%重量/体积)	粘度(在 20℃在 Brookfield 粘度计上用 3 号转轴检测) (mPa. s)
0.00	34760.00
2.50	6930.00
5.00	1135.00
7.50	2588.00
10.00	5750.00
12.50	28280.00
15.00	37000.00

在上表 1 中可以看出，在 2.5%至 10%重量之间的藻酸钠浓度将 1.0%重量的黄原胶和 0.4%重量的槐树豆胶的粘度降低到 7000mPa. s 以下。则这样的产品是可倾倒的并让使用者乐于接受。

10

实施例 11

用 5%重量/体积的恒定藻酸钠浓度和变化的黄原胶和槐树豆胶总浓度，得到下表。

15

表 2: 粘度与黄原胶和槐树豆胶总%重量的关系

黄原胶和槐树豆胶总含量 (%重量/体积)	粘度(在 20℃在 Brookfield 粘度计上 用 3 号转轴检测) (mPa. s)
0.7	576
1.0	948
1.4	1135
2.0	2108

表 2 清楚地表明总胶含量低于 2%重量时获得了特别可接受的粘度。