

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 1997 - 2749

(22) Přihlášeno: 16.02.1996

(30) Právo přednosti:
03.03.1995 GB 1995/9504599

(40) Zveřejněno: 18.03.1998
(Věstník č. 3/1998)

(47) Uděleno: 15.11.2001

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 16.01.2002
(Věstník č. 1/2002)

(86) PCT číslo: PCT/GB96/00358

(87) PCT číslo zveřejnění: WO 96/27368

(11) Číslo dokumentu:

289 386

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 9/08
A 61 K 9/22
A 61 K 33/10
A 61 K 33/00
A 61 P 1/04

(73) Majitel patentu:

RECKITT BENCKISER HEALTHCARE (UK)
LIMITED, Slough, GB;

(72) Původce vynálezu:

Field Paul Frederick, Hull, GB;

(74) Zástupce:

Zelený Pavel JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název vynálezu:

Farmaceutická kompozice

(57) Anotace:

Řešení se týká použití hydrogenuhličitanu draselného pro přípravu vodou ředitelné kapalně farmaceutické kompozice, obsahující alespoň 8 % alginátu sodného a této vodou ředitelné kapalně kompozice.

CZ 289386 B6

Farmaceutická kompozice

Oblast techniky

5

Vynález se týká použití hydrogenuhličitanu draselného v nových farmaceutických přípravcích na bázi kapalných kompozic alginátu sodného a zejména prostředků takového složení, které je vhodné pro léčení oesophagitis, gastritidy, dispepsie nebo žaludečních vředů nebo pro použití pro kompozice, dlouhodobě uvolňující účinnou látku.

10

Dosavadní stav techniky

Reflux oesophagitis se projevuje při nedostatečných množstvích žaludeční šťávy. Kyseliny v potravě a/nebo žlučové kyseliny se při tom dostávají do spodní části jícnu a způsobují tam zánět doprovázený bolestmi, které se mohou projevovat ve formě bolestí v srdeční oblasti.

Jeden z přístupů k řešení tohoto problému je podávat přípravky, které při kontaktu s žaludečními kyselinami vytvářejí uhlíkaté gelovité pěny, které zředí obsah žaludku. Pokud se projeví choroba, přechází tyto produkty v obsahu žaludku do dalších partií zažívacího traktu, čímž chrání sliznici od dalšího dráždění. Známé preparáty tohoto typu jsou pevné prostředky v podobě prášku nebo tablety, obsahující alginové kyseliny, hydrogenuhličitan sodný a antacidové materiály nebo kapalně přípravky, obsahující alginát sodný, hydrogenuhličitan sodný a uhlíčan vápenatý, které jsou na trhu označovány jménem Gaviscon (Trade Mark Reckitt & Colman Products Ltd.). V našem britském patentu č. GB 1 524 740 jsme takového kapalně prostředky popsali.

GB 1 524 740 uvádí, že hydrogenuhličitan sodný se používá jako efervescentní přísada k uvolňování oxidu uhličitého při kontaktu s žaludeční kyselinou a nejjednodušší kapalně produkty také tuto sodnou sůl obsahují. Hydrogenuhličitan sodný je sůl, která se volí jako přísada pro více účelů, včetně úpravy chuťových vlastností, rozpustnosti a obecné farmaceutické snášenlivosti. Jiné hydrogenuhličitan, např. hydrogenuhličitan draselný byly již v minulosti opuštěny pro špatné chuťové vlastnosti (trpká chuť) a vzhledem k tomu, že ve vyšších dávkách z nich mohou plynout potenciálně kardiologické problémy.

Současným problémem s kapalnými alginátovými produkty shora uvedeného typu je velikost dávky, kterou je potřeba brát (nad 20 ml čtyřikrát denně). Toto má za následek při velkých objemech výrobků, které nejsou běžně přemísťovatelné a které v lékárnách zabírají příliš velký prostor, distribuční problémy.

Proto je cílem vynálezu vyřešit koncentrovanější preparáty, čímž by se snížil objem dávek.

Na jedné straně bylo zjištěno, že zvýšením koncentrace všech přísad v obvyklé kompozici alginátu sodného na dvojnásobek, vede k získání kompozice, která se velmi těžko vylévá z lahvíček a může být dokonce příliš viskózní na to, aby ji bylo možné pohodlně užívat.

45

Na druhé straně bylo zjištěno, že snížení koncentrací hydrogenuhličitanu sodného v takovýchto produktech snižuje vstupní viskozitu na velmi přijatelné úrovni, při kterých lze dosáhnout snadné manipulace. Nicméně jestliže se koncentrace hydrogenuhličitanu sníží příliš, dojde k nedostatečnému vývinu oxidu uhličitého v žaludku, což vede k nedostatečné tvorbě gelové pěny.

50

Kromě toho bylo zjištěno, že kompozice o vysokých koncentracích alginátu sodného a s nízkými koncentracemi hydrogenuhličitanu sodného mají další závažnou nevýhodu. Jejich manipulační vlastnosti se zhorší při teplotách výrazně nižších oproti běžným skladovacím teplotám. Konkrétně, jestliže se skladují takovéto kompozice při teplotách pod 5 °C po dobu 48 hodin nebo

55

déle, zůstanou příliš viskózní, takže nemohou být přelévány. Dokonce při pokusu o nápravu po skladování při pokojové teplotě, i po intenzivním protřepání, se tato vlastnost příliš nezlepší. Teploty 5 °C nebo nižší jsou obecně nutné, pokud se skladují komerční produkty po delší dobu, a to jak v lékárnách tak ve velkoskladech či při transportu na dlouhé vzdálenosti.

5

Podstata vynálezu

Nyní bylo s překvapením zjištěno, že použitím hydrogenuhličitanu draselného ve shora uvedených kompozicích se dají odstranit tyto problémy se zvyšováním viskozity směsi.

10

Vynález řeší použití hydrogenuhličitanu draselného pro přípravu vodou ředitelných kapalných kompozic, obsahujících alespoň 8 % hmotnostních alginátu sodného pro použití jako farmaceutický prostředek.

15

Takové vodou ředitelné kapalné kompozice, které se získají podle vynálezu, jsou ředitelné při teplotách místnosti a tato jejich vlastnost se obnoví při jejich ohřátí, které následuje po dlouhém skladování pod 5 °C po dobu 6 týdnů i více (přičemž v některých případech může být nutné intenzivní protřepání). Výrazem ředitelné máme na mysli, že kompozice podle vynálezu jsou tekuté při teplotě místnosti (po případném občas nutném intenzivním protřepání), takže dávky např. po 5 ml mohou být odměřovány s dostatečnou přesností. Např. reprodukovatelné dávky tak nízkých objemů jako je 5 ml mohou být odebrány z lahviček se šroubovacím uzávěrem s průměrem hrdla 1,5 cm, nebo z plastových lahviček, které jsou stlačitelné a mají otvor pro vytlačování obsahu i tak malý jako je např. 5 mm v průměru.

20

25

Kompozice podle vynálezu, zejména ty, které představují výhodná provedení, jsou kapalné nebo se zkapalní při intenzivním protřepání, a to dokonce i po velmi dlouhém skladování při nízkých teplotách.

30

Zatímco jednoduché numerické vyjádření viskozity není přesným měřítkem slévateľnosti kompozic podle vynálezu, zhruba lze říci, že kompozice, které mají viskozitu pod 3500 mPa.s jsou výhodné a výhodnější jsou kompozice s viskozitou pod 2000 mPa.s. Pro účely takového přibližného testu se vzorky intenzivně protřepou před testováním a viskozita se měří při poměru 10 s⁻¹ v „Bob and Cup“ viskozimetru. Alternativně lze pro simulaci intenzivního protřepání vzorky podrobit střihu při 50 s⁻¹ ve viskozimetru před měřením viskozity.

35

Alginát sodný obsahuje zejména sodnou sůl alginové kyseliny, která je směsí polyuronových kyselin, tvořených zbytky D-mannuronové a L-guluronové kyseliny. Lze ji získat z řas, náležejících k řádu Phaeophyceae. Výhodně se přípravě kompozic podle vynálezu používá alginát sodného takové kvality, při které je viskozita co nejnižší, přičemž pro vynález je nutný alginát „nizkoviskozitní“, což lze upřesnit podle výsledků, získaných na Brookfieldově RVT viskozimetru s použitím tří kotoučů při otáčkách 20 ot/min při 20 °C, neboť lze tyto výhodné typy alginátu sodného zahrnout do rozmezí viskozit 200–1500 mPa.s, přičemž se jedná o vodné roztoky o koncentraci 10 mg/100 ml. Příkladem vhodné komerční podoby nizkoviskozitního alginátu sodného je Protanal LFT 5/60 (Pronova Biopol).

40

45

Výhodně má alginát sodný vysoký obsah kyseliny guluronové. Obsah guluronové kyseliny se vyjadřuje jako pevnost gelu (G). Vysoké procento kyseliny guluronové v alginátu sodném mají výhodně pevnost gelu alespoň 10 G.

50

Koncentrace alginátu sodného v kompozicích, vyráběných podle vynálezu, je vyšší než u běžných kompozic, tj. alespoň 8 % hmotnostních. S výhodou je koncentrace 8 až 14 g/100 ml, ještě výhodněji 9 až 14 g/100 ml, ještě výhodněji 10 až 13 g/100 ml a nejvýhodněji 10 až 12 g/100 ml.

55

Koncentrace hydrogenuhličitanu draselného v kompozicích podle vynálezu je výhodně 0,1 až 5 g/100 ml, ještě výhodněji 0,5 až 5 g/100 ml, ještě výhodněji 1 až 3 g/100 ml a nejvýhodněji 1,5 až 3 g/100 ml.

- 5 Kompozice připravené podle vynálezu, se mohou použít při léčení reflux oesophagitis, gastritis, dispepsie nebo žaludečních vředů. Lze je také použít jako nosiče jiných aktivních složek a tak dosáhnout zpožděného dlouhodobého uvolňování účinné látky, nebo v kompozicích, které mají dodat účinnou látku specificky do žaludku (cílené podání).
- 10 Dále vynález řeší způsob léčení reflux oesophagitis, gastritis, dispepsie nebo žaludečních vředů, při kterém se podává orálně účinné množství vodou ředitelné kapalné kompozice, zahrnující:

- a) 8 až 14 g nízkoviskozitního alginátu sodného/100 ml
- b) 0,1 až 5 g hydrogenuhličitanu draselného/100 ml.

- 15 Dále podle vynálezu se řeší farmaceutická kompozice pro léčení reflux oesophagitis, gastritis, dispepsie nebo žaludečních vředů, nebo pro použití pomalu uvolňující nebo cílená kompozice, ve formě vodou ředitelné kapaliny, zahrnující:

- 20 a) 8 až 14 g nízkoviskozitního alginátu sodného/100 ml
- b) 0,1 až 5 g hydrogenuhličitanu draselného/100 ml.

- Kompozice podle vynálezu výhodně také obsahují činidlo usnadňující vytvoření suspenze. Vhodnými takovými činidly jsou karaginany, hypromelózy, tragakant, pektin, předem zgelovatělý bramborový škrob, sodná sůl škrobového glykolu, karbomer nebo jejich směsi. Karbomer je syntetický vysokomolekulární polymer akrylové kyseliny zesítený buď allylestery sacharózy nebo pentaerythritolem. Vhodnými komerčními podobami karbomeru jsou Carbopol 934P nebo Carbopol 974P (BF Goodrich).

- 30 Pro použití v kapalných kompozicích musí být karbomery neutralizovány po předběžné dispergaci ve vodě. Výhodným neutralizačním činidlem je hydroxid sodný. Koncentrace karbomeru je dána jako celkové množství materiálu, použitého před neutralizací. Volba činidla, usnadňujícího suspenzaci, a jeho koncentrace závisí na množství a kvalitě alginátu sodného, použitého v kompozici a na množství a typu silně nerozpustných přísad, které se do směsi přidávají. Výhodně je tímto činidlem karbomer. Výhodná koncentrace tohoto činidla je 0,1 až 1 g/100 ml, nejvýhodněji 0,1 až 0,5 g/100 ml

- 40 Kompozice podle vynálezu výhodně dále zahrnují zdroj dvojmocných nebo trojmocných iontů kovů pro zpevnění pěny vytvořené v žaludku. Tyto ionty kovů se výhodně stanou dostupné, když směs postoupí do žaludku, ale nesmějí být přístupné před tím, nebo v případě, když směs příliš brzy zgelovatí. Vhodnými ionty kovů jsou hlinité a vápenaté ionty. Nejvýhodněji obsahují kompozice podle vynálezu uhličitan vápenatý.

- 45 Kompozice podle vynálezu z těchto důvodů výhodně dále obsahují 0,1 až 5 g/100 ml vápenatých iontů, nejvýhodněji 0,5 až 3 g/100 ml hydrogenuhličitanu vápenatého.

Dále vynález řeší farmaceutickou kompozici pro léčení oesophagitis, gastritis, dispepsie nebo žaludečních vředů, nebo pro použití jako dlouhodobě uvolňující nebo cílená kompozice, ve formě vodou ředitelné kapaliny, obsahující:

- 50
- a) 8 až 14 g nízkoviskozitního alginátu sodného/100 ml
 - b) 0,1 až 5 g hydrogenuhličitanu draselného/100 ml
 - c) 0,1 až 1 g karbomeru, neutralizovaného hydroxidem/100 ml a
 - d) 0 až 5 % g hydrogenuhličitanu vápenatého/100 ml, výhodně 0,5 až 5 g hydrogenuhličitanu vápenatého/100 ml.
- 55

5 Kompozice podle vynálezu výhodně nezahrnuje v podstatě žádný zdroj sodných iontů jiný než jsou ty, které představují alginát sodný a hydroxid sodný, používaný při neutralizaci karbomeru. Nejvýhodněji se postupuje tak, že se v průběhu výroby kompozic podle vynálezu nepřidává vůbec žádný hydrogenuhličitán sodný.

10 Kompozice podle vynálezu dále mohou obsahovat stabilizační prostředky k zabránění kontaminace a následnému znehodnocení vlivem mikroorganismů. Příklady vhodných stabilizačních prostředků jsou methyl, ethyl, propyl a butyl ester kyseliny parahydroxybenzoové a jejich soli, které jsou výhodně použity v kombinaci s uvedenými příklady esterů.

Výhodnými koncentracemi pro stabilizátory jsou 0,01 až 0,5 g/100 ml.

15 Kompozice podle tohoto vynálezu mohou také zahrnovat jednu nebo více z následujících přísad: barviva, sladidla, ochucovadla nebo regulátory pH.

Pokud jsou kompozice podle vynálezu určeny pro použití jako pomalu uvolňující účinnou látku, mohou také obsahovat aktivní přísady, vhodné pro pomalé uvolňování v žaludku.

20 Pokud jsou kompozice podle tohoto vynálezu určeny pro cílené podávání účinných látek, mohou také obsahovat aktivní přísady, vhodné pro specifické podávání do žaludku, např. lokálně antimikrobiální činidla.

25 Kompozice podle vynálezu se dají připravovat jakýmkoli obvyklým způsobem výroby, který je známý pro kompozice tohoto typu. Výhodně se kompozice podle vynálezu připravují následujícím způsobem.

30 1. Rozpuštěním hydrogenuhličitánu draselného v množství, které odpovídá přibližně 60% vodnému roztoku, který se pak dále používá v kompozici a mísí se s libovolnými dalšími stabilizátory, sladidly a sítovacími přísadami (pokud se používají).

2. Přidáním alginátu sodného a mícháním dokud tento alginát není rozpuštěn.

35 3. Přidáním suspenzačního činidla nebo činidel (jsou-li používána). Pokud suspenzační přísadou je karbomer, měl by být předem neutralizován hydroxidem sodným ve vodném roztoku o koncentraci zhruba 30 %, který se používá v kompozici.

4. Přidáním ochucovacích nebo barvicích přísad a adjustace objemu.

40 Postup se výhodně provádí při teplotách 20 až 25 °C. Vynález bude nyní ilustrován pomocí konkrétních příkladů.

Příklady provedení vynálezu

5 Příklad 1

Alginát sodný LFR 5/60 (Pronova Biopol)	100 g
Hydrogenuhličitan draselný	20 g
Uhličitan vápenatý	20 g
Karbomer (Carbopol 974P)	1 g
Hydroxid sodný	0,3 g
Ethylparahydroxybenzoát	2 g
Na, butyl parahydroxybenzoát	0,2 g
Sodná sůl sacharinu	2 g
Příchuť	2 g
Deionizovaná voda	do 1 litru

1. Karbomer byl dispergován ve 300 mililitrech deionizované vody v první nádobě a neutralizován hydroxidem sodným.
2. V druhé nádobě byly smíseny s 600 ml deionizované vody tyto složky: hydrogenuhličitan draselný, uhličitan vápenatý, stabilizátory a sacharin.
3. Do druhé nádoby byl přidán alginát sodný a obsah nádoby byl míchán do úplného rozpuštění.
4. Obsah druhé nádoby byl doplněn obsahem z první nádoby a směs byla míchána do plného rozpuštění.
5. Byla přidána příchuť a objem byl upraven na 1 l přidáním další deionizované vody. Směs byla míchána k dosažení plné disperze.

Příklady 2 až 12

Všechny následující příklady byly provedeny podle příkladu 1 s použitím následujících obměn v množství jednotlivých složek v gramech s výjimkou vody, která je uvedena v litrech:

	2	3	4	5	6
Alginát sodný LFR 5/60 (Pronova Biopol)	100	100	100	100	100
Hydrogenuhličitan draselný	20	31	31	31	31
Uhličitan vápenatý	20	32	32	32	32
Karbomer (Carbopol 974P)	2	2	4	6	1
Hydroxid sodný	0,7	0,7	1,4	2,1	0,3
Ethylparahydroxybenzoát	2	2	2	2	2
Na, butyl parahydroxybenzoát	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Sodná sůl sacharinu	2	2	2	2	2
Příchuť	2	2	2	2	2
Deionizovaná voda doplnit do	1 l	1 l	1 l	1 l	1 l

	7	8	9
Alginát sodný LFT 5/60 (Pronova Biopol)	100	100	100
Hydrogenuhlíčan draselný	20	10	25
Uhlíčan vápenatý	32	32	32
Karbomer (Carbopol 974P)	2	2	2
Hydroxid sodný	0,7	0,7	0,7
Ethylparahydroxybenzoát	2	2	2
Na, butyl parahydroxybenzoát	0,2	0,2	0,2
Sodná sůl sacharinu	2	2	2
Příchuť	2	2	2
Deionizovaná voda doplnit do	1 l	1 l	1 l

	10	11	12
Alginát sodný LFR 5/60 (Pronova Biopol)	100	100	100
Hydrogenuhlíčan draselný	31	31	31
Uhlíčan vápenatý	16	8	24
Karbomer (Carbopol 974P)	1	1	1
Hydroxid sodný	0,3	0,3	0,3
Ethylparahydroxybenzoát	2	2	2
Na, butyl parahydroxybenzoát	0,2	0,2	0,2
Sodná sůl sacharinu	2	2	2
Příchuť	2	2	2
Deionizovaná voda doplnit do	1 l	1 l	1 l

- 5 Příklady 2 až 12 mohou být zopakovány s použitím 8 nebo 12% hmotn./obj. alginátu sodného místo 10% hmotn./obj.

Příklady 1 až 12 mohou být dále zopakovány s použitím 0,5, 4 nebo 5% hmotn./obj. hydrogenuhlíchanu draselného.

- 10 Všechny příklady 1 až 12 mají schopnost skladování po dobu alespoň 48 hodin při teplotách pod 40 za předpokladu, že gelové formy jsou vyráběny tak, že předpokládají případné protřepání nebo promíchání při pokojové teplotě.

	13	14	15	16
Alginát sodný LFR 5/60 (Pronova Biopol)	100	80	100	100
Hydrogenuhlíčan draselný	20	20	10	15
Uhlíčan vápenatý	20	20	20	20
Hydroxid hlinitý	—	—	—	—
Karbomer (Carbopol 974P)	4	4	4	4
Hydroxid sodný	1,4	1,4	1,4	1,4
Ethylparahydroxybenzoát	2	2	2	2
Na, butyl parahydroxybenzoát	0,22	0,22	0,22	0,22
Sodná sůl sacharinu	1	1	1	1
Příchuť	0,7	0,7	0,7	0,7
Deionizovaná voda doplnit do	1 l	1 l	1 l	1 l

	17	18	19	19
Alginát sodný LFR 5/60 (Pronova Biopol)	100	100	100	100
Hydrogenuhlíčitan draselný	20	20	20	20
Uhlíčitan vápenatý	–	–	20	20
Hydroxid hlinitý	–	20	–	–
Karbomer (Carbopol 974P)	4	4	4	–
Hydroxid sodný	1,4	1,4	1,4	–
Ethylparahydroxybenzoát	2	2	5	2
Na, butyl parahydroxybenzoát	0,22	0,22	0,55	0,22
Sodná sůl sacharinu	1	1	1	1
Příchuť	0,7	0,7	0,7	0,7
Deionizovaná voda doplnit do	11	11	11	11

	21	22	23	24
Alginát sodný LFR 5/60 (Pronova Biopol)	120	130	100	100
Hydrogenuhlíčitan draselný	20	20	5	50
Uhlíčitan vápenatý	–	–	20	20
Hydroxid hlinitý	–	–	–	–
Karbomer (Carbopol 974P)	4	4	4	4
Hydroxid sodný	1,4	1,4	1,4	1,4
Ethylparahydroxybenzoát	2	2	2	2
Na, butyl parahydroxybenzoát	0,22	0,22	0,22	0,22
Sodná sůl sacharinu	1	1	1	1
Příchuť	0,7	0,7	0,7	0,7
Deionizovaná voda doplnit do	11	11	11	11

5 Každý z příkladů 13 až 24 byl vyroben obecným postupem podle příkladu 1 (s nutnými změnami podle rozdílu v obsahu jednotlivých složek).

Vzorky 13 až 24 byly uloženy při 4 °C po dobu tří týdnů a poté byly shledány snadno ředitelnými po ohřátí na pokojovou teplotu a protřepání.

10

PATENTOVÉ NÁROKY

15

1. Použití hydrogenuhlíčitanu draselného pro přípravu vodou ředitelné kapalné farmaceutické kompozice obsahující alespoň 8 g alginátu sodného/100 ml.

20

2. Použití podle nároku 1 pro přípravu vodou ředitelné kapalné farmaceutické kompozice obsahující 0,5 až 5 g hydrogenuhlíčitanu draselného/100 ml.

25

3. Farmaceutická kompozice pro léčení reflux oesophagitis, gastritis, dispepsie nebo žaludečních vředů nebo pro použití jako kompozice uvolňující pomalu účinnou látku nebo jako kompozice pro cílené podávání ve formě vodnou ředitelné kapaliny, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že obsahuje

- a) 8 až 14 g nízkoviskozitního alginátu sodného/100 ml,
- b) 0,1 až 5 g hydrogenuhlíčitanu draselného/100 ml.

4. Farmaceutická kompozice podle nároku 3, **vyznačující se tím**, že obsahuje suspenzační činidlo, zvolené ze skupiny sestávající z karaginanů, hypromelózy, tragakantu, pektinu, zgelovatěného bramborového škrobu, sodné soli glykolu škrobu, karbomeru a jejich směsí.
- 5 5. Farmaceutická kompozice podle nároku 3 nebo 4, **vyznačující se tím**, že obsahuje zdroj dvojmocných nebo trojmocných iontů kovů ke zpevnění produktu tvořeného v žaludku.
- 10 6. Farmaceutická kompozice podle nároků 3 až 5 **vyznačující se tím**, že obsahuje
- a) 8 až 14 g nízkoviskozitního alginátu sodného/100 ml
 - b) 0,1 až 5 g hydrogenuhličitanu draselného/100 ml
 - c) 0,1 až 1 g karbomeru, neutralizovaného hydroxidem/100 ml a
 - 15 d) 0 až 5 % g hydrogenuhličitanu vápenatého/100 ml, výhodně 0,5 až 5 g hydrogenuhličitanu vápenatého/100 ml.

Konec dokumentu
