

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 9/20

A61K 9/00

A61K 9/70

A61P 1/04



[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 95193433.3

[45] 授权公告日 2005 年 6 月 8 日

[11] 授权公告号 CN 1204878C

[22] 申请日 1995.6.3 [21] 申请号 95193433.3
[30] 优先权
[32] 1994. 6. 7 [33] DE [31] P4419818.3
[86] 国际申请 PCT/EP1995/002121 1995.6.3
[87] 国际公布 WO1995/033449 英 1995.12.14
[85] 进入国家阶段日期 1996.12.4
[71] 专利权人 LTS 洛曼治疗体系有限公司和两合公司
地址 联邦德国纽威德
[72] 发明人 B·阿斯穆森 K·克雷默
W·米勒
审查员 姜 晖

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司
代理人 章鸣玉

权利要求书 1 页 说明书 4 页

[54] 发明名称 用于在胃肠道控释且延缓幽门通过的活性物质载体

[57] 摘要

具有开口和载有活性物质的网状，片样基质作为起始物料用于制备活性物质在胃肠道控释并延缓幽门通过的活性物质载体。

ISSN 1000-4274

1. 用于制备具有开口的片状活性物质载体，供在胃肠道控释、延缓幽门通过活性物质的起始物料，该起始物料包括一个网状、片样基质，它具有开口并带有
5 至少一种活性物质。

2. 按权利要求 1 所述的起始物料，其特征在于，所述的至少一种活性物质是在胃中发生局部作用的活性物质。

3. 按权利要求 1 的起始物料，其特征在于所述的至少一种活性物质是被胃粘膜吸收的活性物质。

10 4. 按权利要求 1 所述的起始物料，其特征在于，所述的至少一种活性物质是吸收窗存在于小肠上部的活性物质。

5. 按权利要求 4 所述的起始物料，其特征在于它还包括气体物质、产气物质或其混合物，或相对密度 <1 的液体或固体物质和/或它们的混合物。

15 6. 按权利要求 4 或 5 所述的起始物料，其特征在于，所述的网状、片样基质在生物体液中可侵蚀。

7. 按权利要求 4 或 5 所述的起始物料，其特征在于，它是一种可口服的压缩剂型。

8. 按权利要求 7 所述的起始物料，其特征在于，所述的可口服的压缩剂型是卷曲或折叠的压缩物品。

20 9. 按权利要求 7 所述的起始物料，其特征在于所述的压缩剂型被在胃液中被迅速崩解的容器所包裹。

10. 按权利要求 9 所述的起始物料，其特征在于，所述的容器是胶囊。

用于在胃肠道控释且延缓幽门通过的活性物质载体

5 本发明涉及有开口的、载有活性物质网状、片样基质的使用。

延长在胃中停留时间的活性物质载体和给药剂型，可使胃病局部治疗成为可能。而且，它们使活性物质释放的总时间长于常规口服制剂，因而服药频率可减少。

10 这些剂型在胃中停留时间可延长，它们或因密度特别低而浮在胃液上；或因体积较大而难能通过幽门。

例如，漂浮剂型是具有大部分亲脂性低密度物质的剂型（DE2611041）。此外，有专利描述了延缓作用的片剂或胶囊，如何借助包含大量空气而导致漂浮（EP - A0297978，DE - A3803482）。最后，产气物质或混合物，例如，产生 CO₂ 的泡腾混合物可掺入封闭的剂型，可同时引起这种给药装置在使用后的容积膨胀（US4996058）。

15 漂浮剂型的一大缺点是它们滞留胃内的性能不可靠。中只要它们的体积不外加地阻碍它们通过幽门（EP - A0308904），漂浮只发生在坐位或直立的人身上。对于卧床者来说，幽门可能与胃液的表面接触，漂浮的剂型反而优先转运到小肠（A.J. Moes, Crit. Rev. Therap. Drug Carrier Syst. 10, 143, 1993）。而且，这种给药装置的漂浮需要最低量的胃液存在，然而对于病人，并非总能如此假定。

20 因体积庞大而保留在胃中的剂型也已被人们了解了很长时间。因为该剂型是吞服的，因此不能超过某个最大尺度，服用后该装置在胃中胀大的不同机制已有描述。例如，可以通过与水性液体接触后在该装置中产生气相（US4996058）或通过亲水性成分在胃液中的膨胀（EP0425154，US5147646，EP0310326，US4207890，US4434153）来达到。这些剂型的缺点主要在于它们没有足够的稳定性以抵制胃壁肌肉产生的收缩力，或当它们有了这样的强度时，却潜伏着另一种危机，即引起不合要求的或可能危险的幽门梗阻，妨碍留在胃内食物的进一步转运。

30 而且，为了使用的目的，不同形状与大小的活性物质载体装置，首先以压缩的或收缩的形式存在。就此而论，压缩或收缩状态一般是采用封装材料（如胶囊）来维持的，直至它们在胃液中崩解。封装物崩解后，亲水成分的回弹力或膨胀压使团块结构回复到它们原来的形状（US4735804，EP0202159，US5002772，EPA0415671）。只要它们的机械稳定性足以抵抗胃收缩，它们
35 可以是最适合作胃保留剂型的，因为幽门通过被可靠地延阻而其余胃内容物的

排空不受阻。

与各种胃保留给药系统的构建特征相反，在生产工艺学方面，现有技术中罕见描述。由于已知的胃保留剂型的外形复杂，这些给药系统的工业化生产牵涉到相当大的人力和资本投入。连续的生产方法尚无描述。胃保留剂型经常包括不同的成分，它们的作用是保持剂型形状或释放活性物质。在生产中也无保证这些剂型质量的药剂学质控试验方法。具有高度机械稳定性的大而笨拙的结构难以制造；而且可能引起胃刺激也是它的缺点。

本发明的目的是提供一种活性物质载体，用于控制活性物质在胃肠道释放且延缓幽门通过。它避免甚至克服了上述缺点和困难，使在胃或胃粘膜的局部治疗中，能显著延长胃内保留时间，不断释放活性物质，极大地促进口服应用，并适于高经济效率的连续生产。

为了达到此目的，本发明提出采用具有开口和载有活性物质的网状活性物质载体作为起始物料，来制备用于控制活性物质在胃肠道释放且显示幽门通过延缓的活性物质载体。

活性物质载体的这种物料在很多方面是有益的。它可采用已知与连续的过程处理网状、片样材料而经济地生产，例如，卷起和放开，包衣和打孔，以及用促进粘着的材料包裹。可用此法制造的胃保留剂型的实施例还有其它有益的性质。例如，由于活性物质载体的片样设计，可预料到胃粘膜无刺激或只有很轻微的刺激；当使用三维的团块结构时，它们因体积较大而停留在胃中就会出现这些刺激。特别当外壳侵蚀后在胃液中展开的给药装置有足够的机械稳定性，可望在胃保留性方面有高度的可靠性。在可达到 5cm^2 的最小扩张时，活性物质载体大于人的幽门开口，而最大扩张高达 8cm^2 时，则更无疑会阻止幽门通过。与大多数以往的系统相比，这些系统中一旦胃肌肉成功地将装置减小到足够的程度立即就发生幽门通过，本发明达到胃中活性物质的预期保护时间的更好调节。胃收缩的程度取决于很多实际上几乎难能控制的因素，例如，自主神经系统的功能状态，特别是副交感神经系统的功能状态，因此迄今所提出的剂型在使用时其保留时间可能会受到个体差异性很大程度的影响。与此相反，按本发明制造的活性物质载体的保留时间可借助加仑制剂配方 (galenic formulation) 而相当可靠地加以调节：配方组成决定给药装置在胃液中的侵蚀速率，侵蚀使给药装置失去了在胃内停留的性质。

活性物质载体具有孔的事实克服了意外的幽门梗阻的危险。作为一种规律，幽门能使低至中等粘度的液体物质和粒径 $< 2\text{mm}$ 的颗粒状物质通过。例如，如果活性物质载体具有 3mm 或 3mm 以上直径的孔，就能保证不发生不合要求的幽门梗阻。甚至当给药装置停留在幽门开口处时，也只会引起过筛效应。

按照本发明的一个实施例，活性物质载体至少包括一种在胃中发生局部效应的活性物质。这可能是一种被胃粘膜优先吸收的活性物质。但这也可能是一

种吸收窗孔（部位）存在于小肠上部的活性物质。因此，本发明的主题也适用于在小肠上部发生效应的活性物质的给药。迄今，常规口服储存剂型均不适用于此目的，因为它们直至离开小肠上部才释放大部分药量。按本发明制造的活性物质载体可保证以溶解状态释放活性物质，而且在较长时间，以均匀方式供应小肠上部。

本发明有若干治疗益处。一方面，与常规给药剂型相比，它使胃部疾病的局部治疗有相当大的改善。这些疾病特别包括胃酸过多、微生物感染、胃炎和溃疡。这些及其它胃部疾病的治疗有效药物是可得到的，它们借助本发明的活性物质载体给药，便可分别提高有效性和治疗指数。因而，服用的活性物质剂量的绝大部分被携带至受累组织而与之直接接触。局部暴露于有效药物浓度的时间因此增加。这类活性物质的例子包括无机制酸剂； H_2 受体阻断剂，如西咪替丁、雷尼替丁、法莫替丁、尼扎替丁、罗沙替丁及其盐类； M 受体阻断剂，如哌仑西平；所谓质子泵类药物，如奥美拉唑和米索前列醇；对幽门螺旋菌（*heliobacter pylori*）和其它微生物病原有效的，如丙谷胺和甘珀酸。

按照一个实施例，活性物质载体还包含附加的气体物质、产气物质及混合物，或相对密度 <1 的液体和固体物质和/或它们的混合物。这通过如下事实支持了活性物质载体在胃中的逗留，即除了其面积大之外，它还成为漂浮的给药装置。

按照本发明，活性物质载体由一种在生物体液中可侵蚀的材料组成，或包含一种这样的材料。所用材料的组成上实质上决定了胃保留装置在胃中的保留时间。较佳的是，它由一种或几种生理学上可接受的聚合物以及药学佐剂所组成，药学佐剂如软化剂、润湿剂、亲水剂、稳定剂、染料、释放剂、缓冲盐等。所用的聚合物的例子包括多糖，如树胶、淀粉或纤维素衍生物；聚丙烯酸酯和聚甲基丙烯酸酯；聚交酯、聚乙交酯、聚氧乙烯和聚氧丙烯；蛋白质、聚乙烯醇、聚乙酸乙烯酯、聚氯乙烯、或聚乙烯吡咯烷酮；硅氧烷高弹体；以及共聚物。通过采用合适的混合物，可调节侵蚀速率，达到预期的在胃中的保留时间。在此保留时间末，按本发明制造的给药装置失去其机械稳定性，直至因胃收缩而缩小体积至一定程度，便可通过幽门。

按本发明制造的活性物质载体的体积大小，可借助卷曲或折叠而改变，以便使它们适于口服应用。这意味着片样材料是柔软不易碎的。片样材料在卷曲或折叠后，最好加以适当的包裹，使它们保持这种形状直至服用。例如，硬质明胶胶囊就是这样一种容器；然而，将给药装置保持于卷曲或折叠状态、在胃液中崩解的生理学上可接受的任何其他包裹物也都是合适的。

具体来说，用于制备具有开口的片状活性物质载体，供在胃肠道控释、延缓幽门通过活性物质的起始物料是一种可口服的压缩剂型；所述的可口服的压缩剂型是卷曲或折叠的压缩物品；所述的压缩剂型被在胃液中被迅速崩解的容

器所包裹。

- 总之，本活性物质载体因其大量优点而优于现有技术的状况。这些优点包括：本活性物质载体在长期治疗中可减少摄药次数（频率），远远超过常规缓释剂型。总的说来，如果活性物质很快从体内消除，即消除半衰期 $<10-20$ 小时，在长期治疗中储存型长效药物是有用的。在摄药频率可借助缓释剂型而减少的情况下，可避免血药水平的极端波动及随之而来的不合要求的副反应，并改善患者的顺应性。使用本发明的活性物质载体时，很多活性物质的摄取频率可减少到每天一次，这代表治疗安全性上的另一个进步。
- 5