



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102753156 B

(45) 授权公告日 2014. 10. 08

(21) 申请号 201180008478. 3

(22) 申请日 2011. 02. 25

(30) 优先权数据

10-2010-0019424 2010. 03. 04 KR

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2012. 08. 06

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/KR2011/001359 2011. 02. 25

(87) PCT国际申请的公布数据

W02011/108826 EN 2011. 09. 09

(73) 专利权人 韩美科学株式会社

地址 韩国京畿道

(72) 发明人 禹钟守 朴宰贤 金用镒 金东胡

崔俊荣

(74) 专利代理机构 北京同立钧成知识产权代理有限公司 11205

代理人 臧建明

(51) Int. Cl.

A61K 9/16 (2006. 01)

A61K 9/14 (2006. 01)

A61K 35/74 (2006. 01)

A61K 47/34 (2006. 01)

(56) 对比文件

JP 特开平 11139978 A, 1999. 05. 25, 说明书第 1-4 栏.

US 20030007962 A1, 2003. 01. 09, 说明书摘要, 权利要求 1-10.

WO 9725065 A1, 1997. 07. 17, 权利要求 1-22, 实施例 1-7.

KR 10-2005-0083711 A, 2005. 08. 26, 说明书摘要, 权利要求 1-8.

CN 101410094 A, 2009. 04. 15, 权利要求 1-25.

审查员 陈卫星

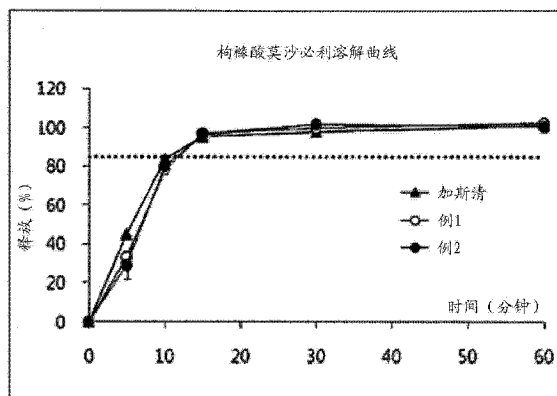
权利要求书2页 说明书6页 附图1页

(54) 发明名称

包含益生菌组分和 5-HT4 受体激动剂的口服复合制剂及其制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种包含益生菌组分和 5-HT4 受体激动剂的口服复合制剂及其制备方法。



1. 一种口服复合制剂,包括:
胶囊,该胶囊包含含有益生菌的核和可药用的赋形剂;
肠溶衣层,该肠溶衣层包覆在所述胶囊上;以及
5-HT4受体激动剂层,该5-HT4受体激动剂层包含形成于肠溶衣层表面的5-HT4受体激动剂。
2. 根据权利要求1的口服复合制剂,其中该益生菌选自食品乳杆菌。
3. 根据权利要求1的口服复合制剂,其中该益生菌选自蜡样芽胞杆菌、地衣芽孢杆菌、枯草芽孢杆菌、两歧双歧杆菌、婴儿双歧杆菌、长双歧杆菌、屎肠球菌、粪肠球菌、嗜酸乳酸杆菌、保加利亚乳杆菌、干酪乳杆菌、弯曲乳杆菌、德氏乳杆菌、约氏乳杆菌、香肠乳杆菌、加氏乳杆菌、瑞士乳杆菌、鼠李糖乳杆菌、罗伊氏乳杆菌、清酒乳杆菌、乳酸乳球菌、无乳链球菌、变形链球菌及其混合物组成的群组。
4. 根据权利要求1所述的口服复合制剂,其中该核含有以至少十亿个细胞的量的所述益生菌。
5. 根据权利要求1所述的口服复合制剂,其中该肠溶衣层包括肠溶衣材料,该肠溶衣材料选自肠溶纤维素衍生物、肠溶丙烯酸酯共聚物、肠溶苹果酸共聚物、肠溶聚乙烯衍生物、虫胶及其混合物组成的群组;其中所述肠溶纤维素衍生物选自醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、羟甲基乙基纤维素邻苯二甲酸酯、醋酸纤维素邻苯二甲酸酯、醋酸纤维素苹果酸酯、醋酸纤维素琥珀酸酯、苯甲酸纤维素邻苯二甲酸酯、丙酸纤维素邻苯二甲酸酯、甲基纤维素邻苯二甲酸酯、羧甲基乙基纤维素、乙基羟乙基纤维素邻苯二甲酸酯、羧甲基乙基纤维素和乙基羟乙基纤维素邻苯二甲酸酯组成的群组;所述肠溶丙烯酸酯共聚物选自苯乙丙烯丙烯酸酯共聚物、甲基丙烯酸酯乙基甲基丙烯酸酯共聚物、甲基丙烯酸酯乙基丙烯酸酯共聚物以及甲基丙烯酸酯甲基丙烯酸酯辛基丙烯酸酯共聚物组成的群组;所述肠溶苹果酸共聚物选自醋酸乙烯酯苹果酸酐共聚物、苯乙烯苹果酸酐共聚物、苯乙丙烯苹果酸单酯共聚物、乙烯甲基醚苹果酸酐共聚物、乙烯苹果酸酐共聚物、乙基正丁醚苹果酸酐共聚物、丙烯腈丙烯酸甲酯苹果酸酐共聚物、以及丙烯酸丁酯苯乙丙烯苹果酸酐共聚物组成的群组;所述肠溶聚乙烯衍生物选自聚乙烯醇邻苯二甲酸酯、聚乙烯醇缩醛邻苯二甲酸酯、聚乙烯基丁醛邻苯二甲酸酯、以及聚乙烯基乙酰乙酸邻苯二甲酸酯组成的群组。
6. 根据权利要求5所述的口服复合制剂,其中该肠溶衣层进一步包含增塑剂,该增塑剂选自三醋酸甘油酯、单甘油酯、柠檬酸酯、钛酸酯、癸二酸二丁酯、十六醇、聚乙二醇、甘油酯及其混合物组成的群组。
7. 根据权利要求1所述的口服复合制剂,其中该肠溶衣层的重量百分比在10% -50%的范围内,基于核的总重量。
8. 根据权利要求1所述的口服复合制剂,其中该5-HT4受体激动剂是西沙比利、莫沙必利或伊托必利。
9. 根据权利要求1所述的口服复合制剂,其中该5-HT4受体激动剂层进一步包含聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、聚乙烯醋酸酯、羟丙基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟甲基纤维素钠或其混合物。
10. 根据权利要求1所述的口服复合制剂,其中该5-HT4受体激动剂层的重量百分比在

0.1% -50%的范围内,基于核的总重量。

11. 根据权利要求1所述的口服复合制剂,进一步包括设置于该肠溶衣层和该5-HT₄受体激动剂层之间的分离层。

12. 根据权利要求11所述的口服复合制剂,其中该分离层的重量百分比在0.1% -10%的范围内,基于核的总重量。

13. 根据权利要求1所述的口服复合制剂,其中该5-HT₄受体激动剂层进一步包含碱化剂。

14. 根据权利要求13所述的口服复合制剂,其中该碱化剂选自由葡甲胺、组氨酸、精氨酸、氧化镁、磷酸钠、磷酸氢二钠、磷酸钾、磷酸氢二钾、硅酸铝镁、碳酸镁和苯甲酸钠组成的群组。

15. 根据权利要求13所述的口服复合制剂,其中该碱化剂的重量百分比在1% -500%的范围内,基于5-HT₄受体激动剂的总重量。

16. 一种制备根据权利要求1所述的口服复合制剂的制备方法,包括以下步骤:

- 1) 混合益生菌和可药用的赋形剂以得到核;
- 2) 填充该核到胶囊中;
- 3) 包覆该胶囊以在其上形成肠溶衣层;以及
- 4) 包覆该肠溶衣层以在其上形成5-HT₄受体激动剂层。

包含益生菌组分和 5-HT₄ 受体激动剂的口服复合制剂及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种包含益生菌组分和 5-羟色胺 4 (5-HT₄) 受体激动剂的口服复合制剂。

背景技术

[0002] 功能性消化不良是一种以上腹疼痛不适为特征的消化系统临床综合征,病人进食后感觉腹部饱胀、恶心、呕吐,然而通过包括内窥镜在内的常规诊断仪器都显示不出任何可查明的器官病迹象。这种综合征原因复杂,遍及整个消化器官,并且在临床治疗中已经使用了各种药物疗法。然而,功能性消化不良具有很多综合征,这些综合症很难客观估计与分析,因而想要验证用于治疗功能性消化不良药物的疗效并不容易。

[0003] 用于选择性地促进肠道蠕动的药物在临床上非常有效,其中血清素就是一个典型实例。已经发现,胃 (90%) 和中枢神经系统 (4-5%) 含有血清素 (5-羟色胺, 5-HT), 14 个血清素受体亚型中, 5-HT₃ 和 5-HT₄ 受体激动剂主要开发用于胃肠道。

[0004] 莫沙必利 (4-氨基 -5-氯 -2-乙氧基 -N-((4-(4-氟苯基) -2-吗啉基) 甲基) 苯酰胺) 被认为是一种选择性的血清素 5-HT₄ 受体激动剂,被公认为对增强消化道蠕动和胃排空蠕动做出了贡献。莫沙必利能够通过促进肠肌层神经丛的 5-HT₄ 受体释放乙酰胆碱以增强胃排空蠕动,从而改善了慢性胃炎的上腹部症状,并且不会阻塞多巴胺 D₂ 受体。

[0005] 益生菌是一种能够维持包括人在内的动物宿主的胃肠道内肠微生物平衡的活微生物。益生菌在维持肠微生物平衡、改善轮状病毒引起的腹泻,缓解抗生素相关的腹泻,乳糖不耐症和婴儿食物过敏症状,以及调整肠道方面具有有益效果。乳酸菌是用作益生菌的一种最常见的微生物,它能够抑制肠上皮细胞和排泄中的乳酸、脂肪酸、抗生素和过氧化氢从而抑制病原体的生长。肠乳酸菌能够阻止病原体在消化道的上皮细胞上附着以预防病原体诱发的疾病,并产生抗生素杀死引起腹泻的病原体或者抑制其生长。同样,乳酸菌产生乳酸和醋酸来提高胃肠道的整体功能,比如,促进消化道蠕动。因此,用此类益生菌制备的益生菌制剂可用于有效治疗隐源性功能性消化不良。

[0006] 然而,考虑到其功效,5-HT₄ 受体激动剂和益生菌组分应该在肠道内不同地点释放。也就是说,5-HT₄ 受体激动剂应该在胃里快速释放使其快速生效,但由于益生菌在胃中接触到胃液很容易溶解,所以应该在小肠或大肠内缓慢释放。

[0007] 本发明人通过开发一种包含益生菌组分和 5-HT₄ 受体激动剂的口服复合制剂提出了本发明,从而实现了活性成分在胃肠道中的快速稳定释放。

发明内容

[0008] 相应地,本发明的一个目的在于提供一种用于治疗功能性消化不良或者肠胃失调的口服复合制剂,包含益生菌组分和 5-HT₄ 受体激动剂。

[0009] 本发明的另一个目的在于提供一种制备该口服复合制剂的方法。

[0010] 根据本发明的一个方面,提供了一种口服复合制剂,所述复合制剂包括:胶囊,该胶囊包含含有益生菌和可药用的赋形剂的核;包覆在胶囊上的肠溶衣层;以及包含 5-HT4 受体激动剂的 5-HT4 受体激动剂层,其中该 5-HT4 受体激动剂层形成在该肠溶衣层的表面。

[0011] 根据本发明的另一方面,提供了一种制备该口服复合制剂的方法,包括如下步骤:

[0012] 1) 混合益生菌和可药用的赋形剂以得到核;

[0013] 2) 将该核填充到胶囊中;

[0014] 3) 包覆该胶囊以在其上形成肠溶衣层;

[0015] 4) 包覆该肠溶衣层以在其上形成 5-HT4 受体激动剂层。

附图说明

[0016] 结合附图,本发明的上述以及其他目的和特征将从以下对本发明的描述中得以体现。附图分别为:

[0017] 图 1:例 1 和例 2 的复合制剂以及加斯清 (Gasmotin) 的溶解曲线;

[0018] 图 2:例 2 的经过高温条件老化后的复合制剂的溶解曲线。

具体实施方式

[0019] 本发明提供了一种口服复合制剂,包括胶囊,该胶囊包含含有益生菌和可药用赋形剂的核;包覆在胶囊上的肠溶衣层;以及包含 5-HT4 受体激动剂的 5-HT4 受体激动剂层,其中该 5-HT4 受体激动剂层形成在肠溶衣的表面。

[0020] 本发明的复合制剂的每种成分的详细说明如下所示:

[0021] < 胶囊,包含含有益生菌的核 >

[0022] 本发明的复合制剂包含作为活性成分的含有益生菌的核,以及可药用的赋形剂。

[0023] 在本发明中,“益生菌”一词是指能够利用葡萄糖、乳糖等碳水化合物产生乳酸或者醋酸的常规微生物,这些益生菌被划分为 12 种,包括乳杆菌 (*Lactobacillus*)、乳球菌 (*Lactococcus*)、肉食杆菌 (*Carnobacterium*)、奇异菌 (*Atopobium*)、片球菌 (*Pediococcus*)、四体球菌 (*Tetragenococcus*)、明串珠菌 (*Leuconostoc*)、益智菌 (*Wisella*)、酒球菌 (*Oenococcus*)、肠球菌 (*Enterococcus*)、链球菌 (*Streptococcus*) 以及漫游球菌 (Kang kook-hee, Probiotic sitology, Publishing department in Sungkyunkwan university, 1996) (姜国熙, 益生菌营养学, 成均馆大学出版部, 1996)。益生菌通过葡萄糖发酵产生乳酸从而发出香味,抑制病原体,分解蛋白质产生生长必须的氨基酸、多肽、香料和抗菌材料。益生菌尤其能够通过改善肠菌群和肠调整来增强胃肠道的整体功能。

[0024] 在本发明中,所述益生菌选自蜡样芽胞杆菌 (*Bacillus cereus*)、地衣芽孢杆菌 (*Bacillus licheniformis*)、枯草芽孢杆菌 (*Bacillus subtilis*)、两歧双歧杆菌 (*Bifidobacterium bifidum*)、婴儿双歧杆菌 (*Bifidobacterium infantis*)、长双歧杆菌 (*Bifidobacterium longum*)、屎肠球菌 (*Enterococcus faecium*)、粪肠球菌 (*Enterococcus faecalis*)、嗜酸乳酸杆菌 (*Lactobacillus acidophilus*)、食品乳杆菌 (*Lactobacillus alimentarius*)、保加利亚乳杆菌 (*Lactobacillus bulgaricus*)、干酪乳杆菌 (*Lactobacillus casei*)、弯曲乳杆菌 (*Lactobacillus curvatus*)、德氏乳酸杆

菌 (*Lactobacillus delbrukii*)、约氏乳杆菌 (*Lactobacillus johnsonii*)、香肠乳杆菌 (*Lactobacillus farciminus*)、加氏乳杆菌 (*Lactobacillus gasseri*)、瑞士乳杆菌 (*Lactobacillus helveticus*)、鼠李糖乳杆菌 (*Lactobacillus rhamnosus*)、罗伊氏乳杆菌 (*Lactobacillus reuteri*)、清酒乳杆菌 (*Lactobacillus sake*)、乳酸乳球菌 (*Lactococcus lactis*)、屎链球菌 (*Streptococcus faecium*)、粪链球菌 (*Streptococcus faecalis*)、无乳链球菌 (*Streptococcus agalactiae*)、变形链球菌 (*Streptococcus mutans*) 及其混合物组成的群组。益生菌可以以至少十亿个细胞的量包含在所述核中。

[0025] 在本发明中,所述核可以制成颗粒、药丸、药片或其它形式。可药用的赋形剂可以是颗粒、药丸或药片制备过程中使用的任何一种常规赋形剂。

[0026] 含有益生菌的核填充于胶囊中。该胶囊可以是用于药物产品的任意一种常规胶囊。

[0027] 胶囊的作用是把含有益生菌的核与肠溶衣层分离,从而阻止肠溶衣层的 PH 值变化,并防止益生菌在肠溶衣包覆过程中因暴露在外而灭绝。

[0028] < 肠溶衣层 >

[0029] 肠溶衣层可包括肠溶衣材料,该肠溶衣材料选自肠溶纤维素衍生物、肠溶丙烯酸酯共聚物、肠溶苹果酸共聚物、肠溶聚乙烯衍生物、虫胶及其混合物组成的群组;其中所述肠溶纤维素衍生物选自自由醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、羟甲基乙基纤维素邻苯二甲酸酯、醋酸纤维素邻苯二甲酸酯、醋酸纤维素苹果酸酯、醋酸纤维素琥珀酸酯、苯甲酸纤维素邻苯二甲酸酯、丙酸纤维素邻苯二甲酸酯、甲基纤维素邻苯二甲酸酯、羧甲基乙基纤维素、乙基羟乙基纤维素邻苯二甲酸酯、羧甲基乙基纤维素和乙基羟乙基纤维素邻苯二甲酸酯组成的群组;所述肠溶丙烯酸酯共聚物选自自由苯乙烯丙烯酸酯共聚物、甲基丙烯酸酯乙基甲基丙烯酸酯共聚物(如丙烯酸树脂 L100,丙烯酸树脂 S 和德固赛)、甲基丙烯酸酯乙基丙烯酸酯共聚物(如丙烯酸树脂 L100-55)以及甲基丙烯酸酯甲基丙烯酸酯辛基丙烯酸酯共聚物(methylacrylate methacrylate octylacrylate copolymer)组成的群组;所述肠溶苹果酸共聚物选自自由醋酸乙烯酯苹果酸酐共聚物、苯乙烯苹果酸酐共聚物、苯乙烯苹果酸单酯共聚物、乙烯甲基醚苹果酸酐共聚物、乙烯苹果酸酐共聚物、乙烯基正丁醚苹果酸酐共聚物、丙烯腈丙烯酸甲酯苹果酸酐共聚物、以及丙烯酸丁酯苯乙烯苹果酸酐共聚物组成的群组;所述肠溶聚乙烯衍生物选自自由聚乙烯醇邻苯二甲酸酯、聚乙烯醇缩醛邻苯二甲酸酯、聚乙烯基丁醛邻苯二甲酸酯、以及聚乙烯基乙酰乙酸邻苯二甲酸酯组成的群组。

[0030] 将肠溶衣材料分散或溶解在水或有机溶剂中制备肠溶衣溶液,并把该肠溶衣溶液包覆在胶囊表面可以获得肠溶衣层,其中所述有机溶剂选自自由乙醇、异丙醇、丙酮、二氯甲烷组成的群组。

[0031] 肠溶衣溶液可进一步包含可药用的增塑剂,该增塑剂选自自由三醋酸甘油酯、单甘油酯(myvacet[®])、柠檬酸酯、钛酸酯、癸二酸二丁酯(dibutyl sebacate)、十六醇、聚乙二醇、甘油酯及其混合物组成的群组,以获得具有合适溶解度和诸如硬度的物理特性的肠溶衣层。同时,肠溶衣层还可以包括羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素或聚乙烯吡咯烷酮,以提高聚合物的粘度。

[0032] 肠溶衣层可以以至少 5% (重量) 的量包覆在胶囊的表面,优选为 10% -50% (重

量),更优选为 15% -30% (重量),基于所述核的总重量。

[0033] 按上述方法制得的肠溶衣制剂能够防止益生菌与胃中酸性流体接触并能够在小肠或大肠内有效地释放活性成分。

[0034] <分离层>

[0035] 在本发明中,复合制剂可进一步包括设置在肠溶衣层与 5-HT4 受体激动剂层之间的分离层。把选自纤维素衍生物(如羟丙基甲基纤维素和羟丙基纤维素)、葡萄糖衍生物、聚乙烯衍生物及其混合物组成的群组的成分溶解于诸如蒸馏水的溶剂中,然后将得到的混合物包覆在肠溶衣层的表面,从而形成分离层。

[0036] 分离层可进一步包括选自三醋酸甘油酯、单甘油酯、柠檬酸酯、钛酸酯、癸二酸二丁酯、十六醇、聚乙二醇、甘油酯及其混合物组成的群组的增塑剂。

[0037] 分离层可以以小于 15% (重量) 的量包覆在肠溶衣组分的表面,优选为 0.1% -10% (重量),更优选为 1% -5% (重量),基于核的总重量。

[0038] <5-HT4 受体激动剂层>

[0039] 如果被肠溶衣层包围,5-HT4 受体激动剂可能在小肠或大肠内释放,因而不会诱导胃肠道的快速蠕动。所以,5-HT4 受体激动剂不应该被肠溶衣层包覆,而应该单独地包覆在肠溶衣层的表面。

[0040] 在本发明中,所述 5-HT4 受体激动剂层可以通过以下方式形成,将 5-HT4 受体激动剂(如西沙比利、莫沙必利或伊托必利)分散或溶解于含有聚合物的水溶液中,该聚合物选自自由聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、聚乙烯醋酸盐、羟丙基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟甲基纤维素钠及其混合物组成的群组,并且该聚合物溶于水或能够在水中快速分解;将获得的混合物层叠于肠溶衣层的表面。5-HT4 受体激动剂层可进一步包含添加剂,比如增塑剂、染色剂和抗静电剂。

[0041] 5-HT4 受体激动剂层的数量受期望溶解曲线的限制,然而,5-HT4 受体激动剂层可以以 0.1% -50% (重量) 的量包覆在肠溶衣组分的表面,优选为 1% -30% (重量),更优选为 5% -15% (重量),基于核的总重量。

[0042] 在本发明优选的实施例中,5-HT4 受体激动剂层进一步包含碱化剂以提高本发明复合制剂的老化稳定性。

[0043] 本发明中使用的碱化剂可以选自葡甲胺、组氨酸、精氨酸、氧化镁、磷酸钠、磷酸氢二钠、磷酸钾、磷酸氢二钾、硅酸铝镁(magnesium methasilicate aluminate)、碳酸镁和苯甲酸钠组成的群组,其中优选为葡甲胺、组氨酸和精氨酸。

[0044] 使用的碱化剂的重量百分比可以在 1% -500% 的范围内,优选为 10% -250%,更优选为 50% -150%,基于 5-HT4 受体激动剂的总重量。

[0045] 本发明还提供了一种制备本发明的口服复合制剂的方法,包括以下步骤:1. 混合益生菌与可药用的赋形剂以获得核;2. 填充该核在胶囊中;3. 包覆该胶囊以在其上形成肠溶衣层;4. 包覆该肠溶衣层以在其上形成 5-HT4 受体激动剂层。

[0046] 用以下例子进一步说明本发明,但并不限制本发明的范围。

[0047] 例子

[0048] <制备口服复合制剂>

[0049] 例 1

[0050] 步骤 1 :制备核

[0051] 将 2500 克枯草芽孢杆菌和屎链球菌菌株培养 (Institut Rosell Inc., 加拿大)、48 克乳糖、26 克滑石粉和 26 克硬脂酸镁放在一个双椎混合机中以 10rpm 的速度混合 30 分钟,然后将得到的混合物填充于胶囊中 (大约 10000 个胶囊)。

[0052] 步骤 2 :制备肠溶衣层

[0053] 将 500 克羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、30 克单甘油酯、83 克羟丙基纤维素和 30 克浓缩甘油溶解于 1500 克乙醇和 3750 克丙酮中,然后将得到的混合物喷涂于步骤 1 所得的胶囊 (大约 3250 克) 上以制备大约 10000 个肠溶衣胶囊。

[0054] 步骤 3 :制备 5-HT₄ 受体激动剂层

[0055] 将 52.9 克脱水枸橼酸莫沙必利、260 克羟丙基甲基纤维素、24 克聚乙二醇和 40 克聚乙烯吡咯烷酮溶解于 1000 克蒸馏水和 2500 克乙醇的混合物中,然后将得到的混合物喷涂于步骤 2 中制备的肠溶衣胶囊上,从而获得 10000 个本发明的复合制剂的胶囊。

[0056] 例 2

[0057] 步骤 1 :制备核

[0058] 将 2500 克枯草芽孢杆菌和屎链球菌菌株培养 (Institut Rosell Inc., 加拿大)、48 克乳糖、26 克滑石粉和 26 克硬脂酸镁放在一个双椎混合机中以 10rpm 的速度混合 30 分钟,然后将得到的混合物填充于胶囊中 (大约 10000 个胶囊)。

[0059] 步骤 2 :制备肠溶衣层

[0060] 将 500 克羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、30 克单甘油酯、83 克羟丙基纤维素和 30 克浓缩甘油溶解于 1500 克乙醇和 3750 克丙酮中,然后将得到的混合物喷涂于步骤 1 所得的胶囊 (大约 3250 克) 上以制备大约 10000 个肠溶衣胶囊。

[0061] 步骤 3 :制备分离层

[0062] 将 650 克羟丙基甲基纤维素和 6 克聚乙二醇溶解于 240 克蒸馏水和 560 克乙醇中,然后将得到的混合物喷涂于步骤 2 所得的肠溶衣胶囊上。

[0063] 步骤 4 :制备 5-HT₄ 受体激动剂层

[0064] 将 52.9 克脱水枸橼酸莫沙必利、260 克羟丙基甲基纤维素、24 克聚乙二醇和 40 克聚乙烯吡咯烷酮溶解于 1000 克蒸馏水和 2500 克乙醇的混合物中,然后将得到的混合物喷涂于步骤 3 中所得的肠溶衣胶囊上,从而获得 10000 个本发明的复合制剂的胶囊。

[0065] 例 3

[0066] 除了步骤 4 中进一步使用 52.9 克精氨酸以外,重复例 2 的过程以制备本发明的复合制剂。

[0067] 例 4

[0068] 除了步骤 4 中进一步使用 52.9 克组氨酸以外,重复例 2 的过程以制备本发明的复合制剂。

[0069] 例 5

[0070] 除了步骤 4 中进一步使用 52.9 克葡甲胺以外,重复例 2 的过程以制备本发明的复合制剂。

[0071] 测试例 1 :溶解曲线试验

[0072] 分别使用人工胃液 (pH 1.2) 通过溶解试验将例 1 和例 2 制备的复合制剂与加斯

清药片 (Daewoong Co. Ltd., 枸橼酸莫沙必利) 进行对比, 结果如图 1 所示。溶解试验采用桨板法, 将 900 毫升人工胃液在 50rpm 的转速下加热到 $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 。如果是胶囊, 则使用铅垂。

[0073] 如图 1 所示, 例 1 和例 2 制备的复合制剂的释放形式与加斯清药片的释放形式相似, 因此得出结论, 活性成分的本发明的复合制剂中的释放速率没有因为喷涂包覆而降低。

[0074] 测试例 2 : 高温条件下的稳定性

[0075] 将例 2 制备的复合制剂装在高密度聚乙烯瓶中, 并在 $60 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 的高温条件下在恒温容器中进行老化。将 1、2、4 周之后的样品用于测试例 1 公开的溶解试验, 其结果如图 2 所示。

[0076] 测试例 3 : 稳定性

[0077] 将例 1-5 所制备的复合制剂装于一个高密度聚乙烯瓶中, 每个样品都在 $60 \pm 5^{\circ}\text{C}$ 的高温条件下在恒温容器中进行老化。确定保持了 1、2、4 周以后的每种样品中的 5-HT4 受体激动剂相对于初始量的数量, 其结果如表 1 所示。

[0078] < 表 1 >

| | 初始量 | 一周后数量 | 两周后数量 | 三周后数量 | 四周后数量 |
|-----------|------|-------|-------|-------|-------|
| [0079] 例1 | 100% | 98.3% | 96.5% | 95.9% | 95.5% |
| 例2 | 100% | 97.6% | 96.2% | 95.5% | 95.1% |
| 例3 | 100% | 99.2% | 98.8% | 98.7% | 98.5% |
| 例4 | 100% | 99.8% | 99.6% | 99.3% | 99.2% |
| 例5 | 100% | 99.9% | 99.6% | 99.6% | 99.5% |

[0080] 如表 1 所示, 即使包含碱化剂, 本发明的复合制剂稳定地保持了 5-HT4 受体激动剂的含量。

[0081] 尽管参照前述实施例对本发明进行了详细的说明, 本领域的技术人员应该理解: 其仍然可以对前述实施例进行修改和改变, 而这些修改和变化仍然属于所附权利要求定义的本发明的范围之内。

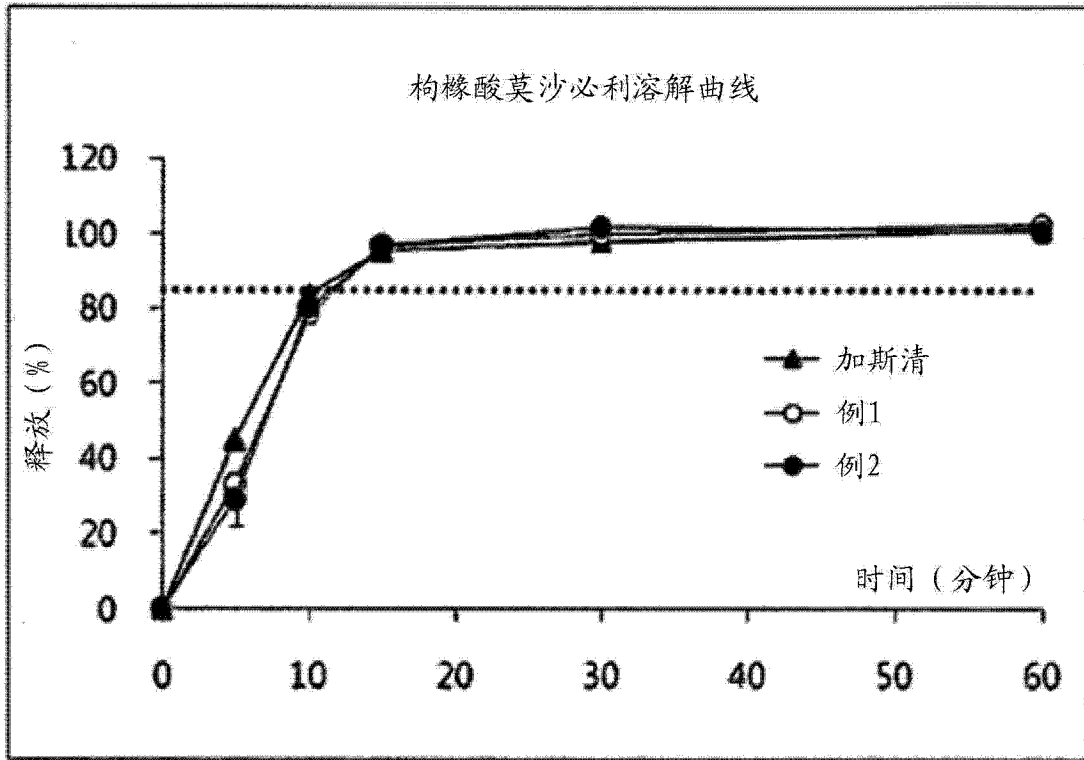


图 1

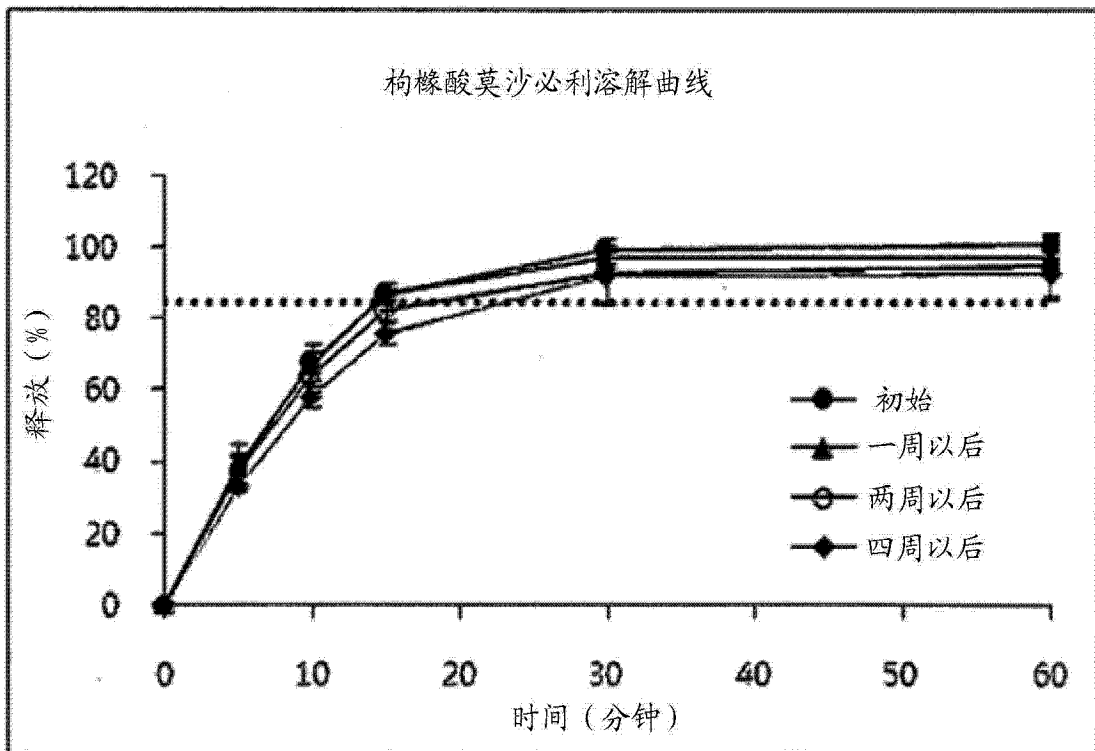


图 2