

[19]中华人民共和国专利局

[51]Int.Cl⁶



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 96191732.6

A61K 31/70

A61K 47/12 A61K 47/26

A61K 47/32 A61K 47/36

A61K 47/38

[43]公开日 1998年2月4日

[11] 公开号 CN 1172433A

[22]申请日 96.2.2

[30]优先权

[32]95.2.2 [33]JP[31]51669/95

[86]国际申请 PCT/JP96/00217 96.2.2

[87]国际公布 WO96/23507 日 96.8.8

[85]进入国家阶段日期 97.8.1

[71]申请人 中外制药株式会社

地址 日本东京

[72]发明人 桧村幸嗣 小泽浩一

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标
事务所
代理人 段承恩

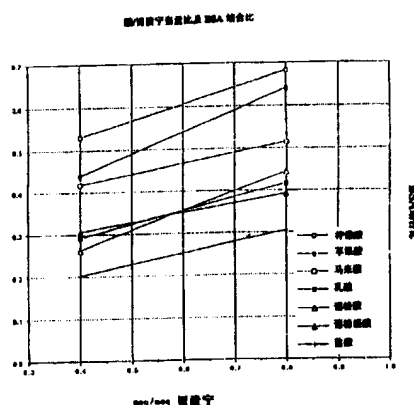
权利要求书 3 页 说明书 9 页 附图页数 1 页

[54]发明名称 胃溃宁制剂

[57]摘要

记载了一种含有胃溃宁的制剂，该制剂由分子中有两个以上羧基或有一个以上羟基的有机羧酸以及胃溃宁组成。

这种含胃溃宁的制剂，即使在非酸性下也能提高胃溃宁在粘膜溃疡部位的附着性；除了适于治疗食道炎、十二指肠溃疡等上消化道溃疡之外，还可以广泛用于治疗直肠炎、溃疡性大肠炎等下消化道溃疡、褥疮等皮肤溃疡、口腔炎等疾病。



权 利 要 求 书

- 1、一种胃溃疡宁制剂，含有分子中有两个以上羧基或有一个以上羟基的有机羧酸以及胃溃疡宁组成。
- 2、一种能提高胃溃疡宁在非酸性区域的粘膜溃疡部位附着性的胃溃疡宁制剂，含有分子中有两个以上羧基或有一个以上羟基的有机羧酸以及胃溃疡宁组成。
- 3、按照权利要求1或2所述的制剂，其中有机羧酸与胃溃疡宁之间的组成比为1: 1 ~ 1: 20。
- 4、按照权利要求3所述的制剂，其中有机羧酸与胃溃疡宁之间的组成比为1: 3 ~ 1: 10。
- 5、按照权利要求1或2所述的制剂，其中有机羧酸在水中的溶解度为5%以上。
- 6、按照权利要求1或2所述的制剂，其中有机羧酸的酸解离常数低于4。
- 7、按照权利要求1或2所述的制剂，其中有机羧酸在水中的溶解度高于5%，而且解离常数低于4。
- 8、按照权利要求5或7所述的制剂，其中有机羧酸在水中的溶解度高于10%。
- 9、按照权利要求1 ~ 8中任何一项所述的制剂，其中所说的有机羧酸是从柠檬酸、苹果酸、马来酸、乳酸、酒石酸、葡糖酸、葡糖醛酸中选出的至少一种有机羧酸。
- 10、按照权利要求1 ~ 9中任何一项所述的制剂，其中所说的有机羧酸是柠檬酸或苹果酸或它们的混合物。
- 11、按照权利要求1 ~ 10中任何一项所述的制剂，其中所说的有机羧酸是苹果酸。
- 12、按照权利要求1 ~ 11中任何一项所述的制剂，其中添加了亲水性高分子物质。
- 13、按照权利要求12所述的制剂，其中所说的亲水性高分子物质是从藻酸、藻酸钠、羟丙基淀粉、丙二醇藻酸酯、甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙

基甲基纤维素、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉和羧基乙烯基聚合物所组成的物质组中选出的至少一种物质。

14、按照权利要求 1 ~ 13 中任何一项所述的制剂，其中所说的剂型是悬浮剂、散剂、片剂、胶囊剂、粒剂、栓剂、软膏剂、咀嚼剂和锭剂中的任意一种剂型。

15、由权利要求 1 ~ 14 中任何一项制剂组成的消化性溃疡治疗剂。

16、按照权利要求 15 所述的治疗剂，其中所说的消化性溃疡是直肠炎。

17、按照权利要求 15 所述的治疗剂，其中所说的消化性溃疡是溃疡性大肠炎。

18、按照权利要求 15 所述的治疗剂，其中所说的消化性溃疡是食道炎。

19、按照权利要求 15 所述的治疗剂，其中所说的消化性溃疡是十二指肠溃疡。

20、由权利要求 1 ~ 14 中任何一项制剂组成的皮肤溃疡治疗剂。

21、按照权利要求 20 所述的治疗剂，其中所说的皮肤溃疡是褥疮。

22、由权利要求 1 ~ 14 中任何一项制剂组成的口腔炎治疗剂。

23、一种在含胃溃宁的制剂中使用有机羧酸的方法，以提高胃溃宁在非酸性区域的粘膜溃疡部位的附着性。

24、按照权利要求 23 所述的方法，其中所说制剂中有机羧酸与胃溃宁之间的组成比为 1: 1 ~ 1: 20。

25、按照权利要求 24 所述的方法，其中所说制剂中有机羧酸与胃溃宁之间的组成比为 1: 3 ~ 1: 10。

26、按照权利要求 23 所述的方法，其中所说有机羧酸在水中的溶解度为 5% 以上。

27、按照权利要求 23 所述的方法，其中所说有机羧酸的酸解离常数低于 4。

28、按照权利要求 23 所述的方法，其中所说有机羧酸在水中的溶解度高于 5%，而且解离常数低于 4。

29、按照权利要求 26 或 28 所述的方法，其中所说有机羧酸在水中的溶解度高于 10%。

30、按照权利要求 23 ~ 29 中任何一项所述的方法，其中所说的有机羧酸是从柠檬酸、苹果酸、马来酸、乳酸、酒石酸、葡糖酸、葡糖醛酸中选出

胃溃宁制剂

【技术领域】

本发明涉及可以用来医治非酸性状态的粘膜损伤的含有胃溃宁的制剂；具体讲，本发明涉及由分子中有两个以上羧基或有一个以上羟基的有机羧酸以及胃溃宁组成的胃溃宁制剂。

【背景技术】

胃溃宁被收在日本药局方中作为胃溃疡和十二指肠溃疡的治疗剂，是广泛应用的药品。人们虽然知道其作用机理是抗胃蛋白酶作用和制酸作用等，但是据查其主要作用是：在酸性下形成粘着性高的凝胶覆盖在溃疡面上，而且在酸性下与血浆蛋白结合覆盖在溃疡面上，具有粘膜保护作用。然而，为了在粘膜溃疡部位产生选择性的结合，必须在胃酸酸性下形成凝胶；但是在没有酸存在的小肠、结肠和皮肤等处，除了物理吸附之外，与溃疡部位不产生化学上的结合与附着。

迄今为止，几乎没有见到过能够提高在小肠、结肠等处粘膜附着性而且使胃溃宁适用的实例，正如特开昭 62 — 190127 号公报中记载的，仅仅能够找到添加胶原蛋白后使之适用于受伤部位的实例。而且就适用于溃疡性大肠炎的情况来看，人们知道一种加入甲基纤维素和丙基纤维素等增粘剂后制成胃溃宁悬浮剂，使之经肠给药的实例（参见 Scand. J. Gastroenterol. , Vol. 24, pp. 1014, 1989; 或 Endoscopy, Vol. 18, pp. 115, 1986 等），但是对于这种制剂来说，存在不能在溃疡部位等附着的问题。

另一方面，对于在胃溃宁中添加有机酸的实例来说，特公平 5 — 35130 号公报中记载了一种在胃溃宁悬浮液中加入膦酸盐或柠檬酸盐的实例。使用有机酸盐，虽然可以提高悬浮剂的分散性，但是却不能提高在溃疡部位的附着性。此外，特公平 5 — 500052 号公报中公开了一种在胃溃宁中加入碳酸盐以制备泡腾片剂的技术，但是这是以制造适用于胃中使用的泡腾片剂为目的的，而且由于使用了碳酸盐而不能指望提高它在溃疡部位的附着

性。

【发明的公开】

本发明人等针对存在的上述课题，深入研究了能够使胃溃宁有效地附着在非酸性下粘膜溃疡部位的制剂，结果发现：由分子中有两个以上羧基或有一个以上羟基的有机羧酸以及胃溃宁组成的胃溃宁制剂能够提高非酸性下粘膜溃疡部位的附着性，从而完成了本发明。

【附图的简要说明】

图 1 是表明添加各种有机羧酸的情况下 BSA 结合比与胃溃宁当量比的曲线图。

本发明使用的有机羧酸是分子中有两个以上羧基或有一个以上羟基的有机羧酸。而且在这种有机羧酸中，可以使用水中溶解度在 5% 以上，优选在 10% 以上的有机羧酸。

而且本发明中有机羧酸优选使用酸解离常数 (pK_1) 4 以下的羧酸。如果 pK_1 大于 4，则与胃溃宁的反应困难，不能指望获得作为本发明目的的高附着性。

满足这些条件的有机羧酸，例如可以举出柠檬酸、苹果酸、马来酸、酒石酸、乳酸、葡糖酸、葡糖醛酸等，优选使用柠檬酸、苹果酸，最好使用苹果酸。

在本发明的胃溃宁制剂中，有机羧酸与为胃溃宁之间的组成 (重量) 比为 1: 1 ~ 1: 20，优选 1: 3 ~ 1: 10 范围内，使用的下限为 1: 1 ~ 1: 3，上限为 1: 15 ~ 1: 20 之间。如果有有机羧酸的组成比低于上述范围，则看不到胃溃宁的附着性，反之如果过大，则有机羧酸使胃溃宁溶解，同时过量的有机羧酸产生刺激性，不适于实际制剂。

这些有机羧酸在制剂中既可以呈粉末状态，也可以呈液态。此外制剂中的有机羧酸和胃溃宁可以单独存在，也可以在事先使之反应的状态下使用。

本发明中使用的胃溃宁，无论是商品名为“アルサルミン” (注册商标，中外制药株式会社出品) 的市售商品，还是合成品都可以使用。使用合成品时，例如可以按照特公昭 44 — 11673 号、特公昭 44 — 16037 号、特公平 5 — 76927 号、WO (公开) — 9204030 号等中记载的方法制造。而

且可以使用各合成工序中得到的未干燥粉末，或者使用干燥后得到的胃溃宁。

本发明的胃溃宁制剂，可以使用片剂、粒剂、细粒剂、胶囊剂、散剂、粉剂、锭剂、栓剂、丸剂、咀嚼剂、酏剂、乳剂、悬浮剂、洗剂、软膏剂、泥敷剂和酹剂等剂形。制剂时可以向这些剂形中加入适当的药学上适用的液体或固体载体、赋形剂、分散剂、填充剂、增量剂、溶剂、乳化剂、添加剂、润滑剂、防腐剂、香料、湿润剂、风味调解剂、染料、缓冲物质等助剂。

制造片剂、粒剂、细粒剂、胶囊剂、散剂、粉剂、锭剂、丸剂、咀嚼剂等固体制剂时，例如可以加入碳酸氢钠、碳酸钙、淀粉、蔗糖、甘露醇、羧甲基纤维素等载体，或硬脂酸钙、硬脂酸镁、甘油等添加剂，用传统方法制造。这样的制剂优选经口给药，适用于治疗食道炎、十二指肠溃疡等上消化道溃疡。

此外，包有苯二甲酸酯醋酸纤维素、羟丙基甲基纤维素苯二甲酸酯、聚乙烯醇苯二甲酸酯、苯乙烯—马来酐共聚物、甲基丙烯酸—甲基丙烯酸甲酯共聚物等肠溶性包衣，可以制成在小肠、结肠等处崩解的肠溶性制剂。

制造固体制剂时，例如在胃溃宁和有机羧酸中分别加入适当的赋形剂等后进行造粒加工，在粉末状态下混合，可以直接以粉末状态或者成形为胶囊和片剂等制成制剂。而且向在水中分散的胃溃宁中加入有机羧酸使之反应，干燥制成粉末后，同样可以制成胶囊和片剂等制剂。

制造液体制剂时，例如可以使用精制水、生理食盐水、乙醇、丙二醇、甘油、聚乙二醇等醇类进行制备。制备液体制剂时，分别将胃溃宁和有机羧酸以悬浮液、溶液或粉末状态置于容器中，如果需要使用时加入水后，将二者混合制成液体制剂。或者也可以预先使两成分反应制成液体制剂。

此外对于直肠炎、溃疡性大肠炎等下消化道疾病来说，例如优选将悬浮剂、溶液剂等注入注肠容器中制成注肠剂，或者制成栓剂经肠给药。还可以制成肠溶性颗粒剂、肠溶性片剂、肠溶性胶囊等经口给药。另外，也可以在胃溃宁和有机羧酸中加入水制成凝胶，必要时再加入适当的基质制成软膏、霜剂，适于治疗褥疮等皮肤溃疡，口腔炎等口腔粘膜溃疡。对于褥疮等皮肤溃疡而言，也可以制成散剂、悬浮剂等；对于口腔炎等口腔粘

膜潰瘍而言，也可以制成錠劑、懸浮劑、散劑、顆粒劑、片劑等使用。

在本發明的胃潰寧制劑中加入親水性高分子物質，能够使之保持粘度，提高在潰瘍部位的滯留性以及與粘膜的亲和性。這種親水性高分子物質，例如可以舉出藻酸、藻酸钠、羟丙基淀粉、丙二醇藻酸酯、甲基纖維素、羟丙基纖維素、羟丙基甲基纖維素、羧甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、羧甲基淀粉、羧基乙烯基聚合物等。

使用懸浮劑時，優先使用以淀粉和/或淀粉衍生物作為分散劑。這種淀粉和/或淀粉衍生物，可以舉出小麥淀粉、大米淀粉、馬鈴薯淀粉、粘黃米淀粉、糯米淀粉、淀粉乙酸酯、淀粉琥珀酸酯、淀粉硝酸酯、淀粉磷酸酯、淀粉黃原酸酯、淀粉烯丙酯、淀粉甲酯、淀粉羧甲酯、淀粉羟乙酯、淀粉羟丙酯（羟丙基淀粉）等；優先使用羟丙基淀粉。

本發明的胃潰寧制劑，可以經口或者不經口（例如腸道、口腔或局部）給藥。給藥量可以根據劑型、患者的性別、體型、體質和年齡等適當選擇，通常一日一～四次，每次 5 ~ 200 mg/kg，最好 10 ~ 100 mg/kg。

以下根據實施例詳細說明本發明，但是本發明不受這些實施例的限制。

【實施例 1】

在 15 毫升 0.5% 牛血清白蛋白（BSA）生理鹽水中稱量胃潰寧和有机羧酸（檸檬酸、蘋果酸、馬來酸、乳酸、葡糖酸、葡糖醛酸），分別使胃潰寧/BSA 比達到 0.05、0.1 和 0.15。37℃ 下培養 30 分鐘後，稀釋到 100 毫升，用 0.22μm 的膜過濾器過濾，除去與 BSA 結合的絡合物後制成試樣溶液。用蛋白質分析試劑定量測定溶液中的 BSA，求出結合率，進而求出結合率達到 50% 時的胃潰寧量。將此值與僅含胃潰寧的 CLB 緩沖液中測得的 50% 胃潰寧量之比，作為 BSA 結合比。此值表示與蛋白結合的容易程度，以此作為在潰瘍部位附着性的指標。加入各種有机羧酸和對照鹽酸的一系列 BSA 結合比示於圖 1 之中。

與鹽酸相比，檸檬酸、蘋果酸、馬來酸、乳酸、葡糖酸、葡糖醛酸顯示更高的數值，而檸檬酸和蘋果酸顯示出特別高的數值。

【实施例 2】

使用探针经肛门给日本白兔体内注入 0.2 毫升 3% 乙酸溶液，使之产生乙酸溃疡；一天后，在胃溃宁中加入柠檬酸和水制备凝胶状试样，用探针经肠给药相当 100 毫克/千克胃溃宁的制剂。给药三小时后放血杀死白兔，取出大肠，切下 1 厘米大小的溃疡部位和非溃疡部位，提取出吸附的铝后用原子吸光法定量测定，结果示于表 1 之中。

【表 1】

胃溃宁：柠檬酸 (重量比)	溃疡部位附着量 (ppm) ($Al \mu g / cm^2$)	非溃疡部位附着量 (ppm) ($Al \mu g / cm^2$)
8 : 0	44.6 (89.2)	14.3 (28.6)
8 : 1	65.9 (131.8)	19.0 (38.0)
6 : 1	76.3 (152.6)	16.6 (33.2)
4 : 1	199.4 (398.8)	22.3 (44.6)
3 : 1	272.1 (544.2)	16.9 (33.8)

如表 1 所示，配合使用柠檬酸时，在溃疡部位胃溃宁被选择性地吸附，与不加入柠檬酸的胃溃宁相比，所显示的吸附量最高达五倍。

【实施例 3】

向加入了 2.5% 羟丙基淀粉糊的 10% 胃溃宁悬浮液中，加入苹果酸制成制剂；对于按实施例 2 同样方式产生大肠乙酸溃疡的日本白兔，使用探针经肠给药相当 100 mg/kg 胃溃宁的这种制剂。给药三小时后，放血杀死白兔，切下溃疡部位和肛门部位，提取出附着的铝后定量测定。结果示于表 2 中。

【表 2】

【实施例 6】

向加入了 2.5%羟丙基淀粉糊的 10 ml 10%胃溃宁悬浮液中, 加入 1 ml 19.2%苹果酸水溶液和不加苹果酸分别制成制剂 (A) 和制剂 (B); 对于按实施例 2 同样方式形成大肠乙酸溃疡的日本白兔, 使用探针经肠分别给药相当 100 mg/kg 胃溃宁的这两种制剂。给药 1、3 和 6 小时后, 分别放血杀死白兔, 取出大肠, 提取出溃疡部位附着的铝后定量测定。将吸附量换算成胃溃宁的量, 结果示于表 3 中。

【表 3】

	制剂 (A) ($\mu\text{mol}/\text{cm}^2$)	制剂 (B) ($\mu\text{mol}/\text{cm}^2$)
1 小时	0.4722 ± 0.2483	0.0608 ± 0.0571
3 小时	0.1417 ± 0.0522	0.0140 ± 0.0305
6 小时	0.1417 ± 0.0990	0.0046 ± 0.0082

$\bar{x} \pm S. D.$ $n = 6$

【实施例 7】

按照以下处方取各成分, 充分混合制成散剂。

胃溃宁干燥粉末	800 mg
苹果酸	160 mg
甘露醇	35 mg
轻质二氧化硅	5 mg

【实施例 8】

按照以下处方取各成分, 混合后进行压片, 制成每片 1600 mg 的錠剂。

胃溃宁干燥粉末	1000 mg
苹果酸	300 mg
聚乙二醇	200 mg
白糖	80 mg

糖精钠	10 mg
香料	10mg

【实施例 9】

按照以下处方取各成分，使用十倍量精制水将羟丙基淀粉糊化之后，混合制成悬浮剂。

胃溃宁干燥粉末	1000 mg
乳酸	250 mg
羟丙基淀粉	200 mg
对羟基苯甲酸甲酯	3 mg
对羟基苯甲酸丁酯	2 mg
香料	10 mg
无水乙醇	50 mg
加入精制水的总量	10 ml

【实施例 10】

按照以下处方取各成分，颗粒 1 和颗粒 2 分别使用羟丙基纤维素 5% 水溶液作为结合剂进行捏合和挤压造粒，混合这两种颗粒制成颗粒剂。

颗粒 1: 胃溃宁干燥粉末	1000 mg
玉米淀粉	50 mg
羟丙基纤维素	10 mg
颗粒 2: 酒石酸	300 mg
乳糖	500 mg
玉米淀粉	100 mg
羟丙基纤维素	10 mg

【实施例 11】

按照以下处方取各成分，混合后制锭，制成每片 2000 mg 的咀嚼片。

胃溃宁干燥粉末	1000 mg
葡糖醛酸	300 mg

聚乙二醇 6000	100 mg
白糖	590 mg
糖精	10 mg

【实施例 12】

按照以下处方取各成分，将基质溶解后，进行分散、搅拌和成形操作，制成 230 mg 的栓剂。

胃溃宁干燥粉末	1000 mg
葡糖酸	300 mg
聚乙二醇 1540	1400 mg
聚乙二醇 6000	600 mg

【实施例 13】

按照以下处方取各成分，充分混合后制成软膏剂。

胃溃宁干燥粉末	10 份
马来酸	4 份
局方亲水软膏	86 份

【产业上应用的可能性】

本发明的胃溃宁制剂可以提高胃溃宁在非酸性下的粘膜溃疡部位的附着性，除了适于治疗食道炎、十二指肠溃疡等上部消化道溃疡之外，还可以治疗直肠炎、溃疡性大肠炎等下部消化道溃疡、褥疮等皮肤溃疡、口腔炎等疾病。

酸/胃溃宁当量比及BSA结合比

