[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl[7]
A61K 31/80
A61P 1/10

[12]发明专利申请公开说明书

[21]申请号 00126493.1

[43]公开日 2001年3月28日

[11]公开号 CN 1288730A

[22]申请日 2000.9.1 [21]申请号 00126493.1
[30]优先权
[32]1999.9.7 [33]US [31]09/390,813
[71]申请人 麦克内尔－PPC股份有限公司
地址 美国新泽西州
[72]发明人 G·P·姆纳利 C·E·彭德莱Ⅱ

[74]专利代理机构 上海专利商标事务所
代理人 余 颖

权利要求书1页 说明书5页 附图页数0页

[54]发明名称 轻泻组合物

[57]摘要

本发明提供了一种通过使用有效量二甲硅油或聚二甲基硅氧烷增强刺激性轻泻剂经小肠转运作用的方法。还包括用于本发明该方法的组合物。

ISSN1008-4274

权 利 要 求 书

1．一种增强轻泻剂效力的方法，包括提供有效量的二甲硅油。

2．根据权利要求 1 所述的方法，其中的轻泻剂选自比沙可啶和番泻叶。

3．根据权利要求 1 所述的方法，其中二甲硅油的含量为每剂量单位 1-500mg。

4．一种组合物，它包含：

a)有效量的刺激性轻泻剂；和

b)增强刺激性轻泻剂效力有效量的二甲硅油。

5．根据权利要求 4 所述的组合物，其中的轻泻剂选自比沙可啶和番泻叶。

6．根据权利要求 4 所述的组合物，其中二甲硅油的含量为每剂 1-500mg。

7．一种治疗便秘的方法，包括给予人有效量的权利要求 4 所述组合物。

8．一种增强人胃肠动力的方法，包括给予有效量的权利要求 4 所述组合物。

9．一种治疗糖尿病性胃轻瘫的方法，包括给予人有效量的权利要求 4 所述组合物。

10．一种治疗胃-食道反流的方法，包括给予人有效量的权利要求 4 所述组合物。

00.12.04

说　明　书

轻泻组合物

本发明涉及一种轻泻组合物，更具体地说是一种含治疗量二甲硅油(simethicone)或聚二甲基硅氧烷(dimethicone)的轻泻组合物。

轻泻组合物根据作用机制一般分为：容积性的、盐类、粪便软化剂、润滑剂或刺激性的，参见美国食品与药物管理局的论文“轻泻剂”，Martindale，p.1070；或 Goodman 和 Gilman，p.914。容积性轻泻剂含欧车前、纤维素、聚卡波非、麸糠、梧桐胶和麦芽胶浆提取物等材料。盐类轻泻剂，例如镁盐、氢氧化物、硫酸盐、磷酸盐和柠檬酸盐，通过将水分吸收入肠起作用。粪便软化剂包括多库酯盐和矿物油。润滑性轻泻剂包括矿物油和某些可消化植物油。润滑剂包裹粪便，避免结肠过度吸水。刺激剂包括比沙可啶、波西鼠李皮、番泻叶、芦荟、蓖麻油和脱氢胆酸。刺激性轻泻剂的作用是通过局部刺激增强蠕动，或选择性激活肠平滑肌的神经，从而增强肠的蠕动。

除以上化合物之外，美国专利 5,418,220 用二甲硅油治疗便秘。例如该专利中，2岁的患者服用1茶匙聚二甲基硅氧烷悬浮液(在硬脂酸甘油和水中，约含33%)后约 2 小时排便。

虽然以上材料是有效的导泻材料，但是仍需要通过加快起效和提高效力来提高这些材料的性能。

本发明提供有效量的二甲硅油或聚二甲基硅氧烷加一种刺激性轻泻剂，最好是聚二甲基硅氧烷和比沙可啶。出人意料的是，加入二甲硅油增强刺激性轻泻剂的效力。

本发明另一实施例提供一种加有效量二甲硅油改善刺激性轻泻剂，包括比沙可啶和番泻叶，在整个下消化道传递的方法。

本发明的其他实施例提供治疗糖尿病性胃轻瘫和胃及食管反流的方法。

聚二甲基硅氧烷是一种常用药物，由线性硅氧烷聚合物构成，含有通式$\{-(CH_2)_2SiO\}_n$所示的重复单元，以通式$[(CH_3)_3SiO-]$所示的三甲基硅氧基封端基团稳定。二甲硅油是聚二甲基硅氧烷与二氧化硅的混合物。就本发明目的而言，这

两种材料可相互替代。本发明中二甲硅油或聚二甲基硅氧烷的含量足以增强比沙可啶之类刺激性轻泻剂的效力。通常，其含量为每单位剂量约 0.1-500mg，约 1-500mg 更好，约 20-125mg 还要好。一个剂量单位可以是一枚片剂、胶囊或栓剂，一茶匙液体，或任意单独一份合适的给药形式。轻泻剂包括比沙可啶、波西鼠李皮、丹蒽醌、番泻叶、酚酞、芦荟、蓖麻油、蓖麻油酸和脱氢胆酸，以及它们的混合物，其中优选的是比沙可啶和番泻叶。轻泻剂含量就是得到所需效果必需的量，一般，比沙可啶，约为每剂 1.0-100mg，较好的是约 1.0-50mg，最好是 1.0-15mg；番泻叶，约为每剂 1.0-100mg，较好的是约 1.0-75mg，最好是约 1.0-60mg。

本发明可以片剂、咀嚼片、饮液、栓剂或其他任何药学上认可的形式给药。优选口服。

可添加药学上认可的常规口服药物添加剂，例如肠溶聚合物、遮味聚合物、黏合剂、甜味剂、香精、分散剂、缓冲剂等，所加量应不影响本发明制剂的新特性。合适的肠溶聚合物包括聚甲基丙烯酸酯(例如，Rohm Company 的 EUDRAGIT L30D 或 S100)；乙酸邻苯二甲酸纤维素酯；聚乙酸邻苯二甲酸乙烯酯；邻苯二甲酸羟丙基纤维素酯。合适的黏合剂包括微晶纤维素、磷酸钙、葡聚糖。合适的分散剂包括交联羧甲纤维素钠，甲基纤维素，羟甲基纤维素，羟丙基甲基纤维素，羟乙基纤维素等。合适的甜味剂包括糖、山梨醇、糖精、甘露醇、葡萄糖、阿司巴滕、蔗糖等。香精包括薄荷、肉桂、香草等。更多合适添加剂可参见 Remington's Encyclopedia 等各种出版物。

本发明的出人意料之处在于，PCT EP95/00973 先前指出二甲硅油的作用在于结合或亲和性吸附于胃肠道表面结构。该 PCT 专利申请还说，如果用聚二甲基硅氧烷作为运输或运载系统，因为聚二甲基硅氧烷的加强黏附力，活性成分在胃肠道内的停留时间将显著延长。

糖尿病性胃轻瘫在此指糖尿病患者因胃内滞留引起的胃胀，常伴随酸中毒或昏迷，Stedmans Medical Dictionary。胃-食管反流(GERD)指胃内物反流入食管，可能进入咽，可能在此吸入声带之间并进入气管；造成灼痛和反酸症状；肺部呼吸并发症取决于吸入物的量和酸性。

以下实施例将进一步说明本发明，但不限定其范围。

实施例 1

进行研究，描述并比较比沙可啶、二甲硅油和比沙可啶/二甲硅油混合物对小肠转运时间的影响。在大鼠中，以小肠转运时间代替轻泻。Leng-Peschlow, E.,“番

泻苷 A+B 和比沙可啶对大鼠大肠的作用”，Pharmacology, Vol.38(1989), 310-318(1989)。口服给予 10-100mg/kg 比沙可啶，观察到排便增加，口服 50mg/kg 比沙可啶显著刺激大肠转运。比沙可啶在小肠内的促运动作用可能不同于 Leng-Peschlow 观察到的大肠内作用。小肠转运模型选用亚治疗剂量 25mg/kg 比沙可啶。

给予大鼠炭粉末悬浮液作为不可吸收标记。大鼠还被给予比沙可啶 USP23(ZetaPharm, Inc.)和 MYLICON®滴剂形式的二甲硅油和活性炭(Sigma Chemical)。6 种处理中：1 种对照；二甲硅油 15mg/kg；比沙可啶 25mg/kg；比沙可啶 25mg/kg 加二甲硅油 5、10、15mg/kg。

每天制备新鲜的所给炭悬浮液(10wt%)：将粉末加入 0.5%的甲基纤维素水溶液，搅拌。每天制备所给药剂：将适量比沙可啶和/或二甲硅油滴加到炭悬浮液中。所有处理都是口服 10ml/kg。

给药后 60 分钟，杀死大鼠，通过检测炭标记和测定其与幽门的距离来测定小肠转运速度。

结果显示，用比沙可啶与二甲硅油混合物处理的大鼠其小肠运动强于单用比沙可啶或二甲硅油处理的大鼠。结果如下。

处理	平均移动%	平均值标准偏差	%增强
载体对照	79.9	2.1	--
二甲硅油 15mg/kg	79.1	2.0	-1
比沙可啶 25mg/kg	80.7	2.0	1
比沙可啶 25mg/kg+ 二甲硅油 5mg/kg	90.3	2.5	13
比沙可啶 25mg/kg+ 二甲硅油 10mg/kg	97.0	1.7	21
比沙可啶 25mg/kg+ 二甲硅油 15mg/kg	94.4	2.0	18

以上结果显示，虽然单用二甲硅油或比沙可啶处理的大鼠的小肠转运与对照没有不同，但用混合物处理的大鼠的小肠转运显著增强。所观察到的小肠转运增强具有相当的幅度(比对照强 13-21%)，而且结果具有统计学显著性(p 小于 0.05)。

实施例 2

含比沙可啶和二甲硅油的咀嚼片的制备

A.

1)将 700g 磷酸钙颗粒(Tritab®, Rhone-Poulenc, Shelton, Ct)加入厨用搅拌器的搅拌碗中。

2)低速搅拌的同时，用 5 分钟加入 200g 二甲硅油，USP。

3)继续低速搅拌 5 分钟。

4)加入 2.5g 二氧化硅，再搅拌 5 分钟。

B.

肠溶包衣比沙可啶颗粒的制备。

1．旋转造粒

在旋转造粒锅中混合 0.52kg 比沙可啶、0.24kg 羟丙基甲基纤维素(Methocel E5 级)和 3.24kg 乳糖微粒粉。以 500RPM 转速，喷水(约 1.0kg)旋转造粒。将转速降至 250RPM，将粒化而成的颗粒干燥至 30-35℃。

2．颗粒包衣

在 Wurster 包衣设备中包裹步骤 A 得到的颗粒。聚合物包衣溶液应包含：Eudragit L30D 在 2.5%柠檬酸三乙酯水溶液中所成的约 35wt%分散系。给颗粒涂上 10-40wt%聚合物。包衣过程中保持产品温度约为 30-32℃。再如下涂一层遮味包衣。聚合物包衣溶液应含 10wt%乙酸纤维素 398-10(39.8%乙酰基；10 秒黏度)和羟丙基纤维素(Klucel EF)的溶液，其中 CA 与 HPC 之比为 70/30。所用溶剂是 80/20 的丙酮/甲醇混合物。给颗粒涂上 5-10wt%聚合物包衣。包衣过程中保持产品温度约为 40-42℃。

C.

1)混合：89g 由 A 制得的自由流动中间体颗粒，7.3g 包衣比沙可啶，98g 葡聚糖(dextrates)，7.5g 山梨醇颗粒，0.6g 薄荷香精，和 0.5g 硬脂酸。

2)用 5/8"EFBE 模具将混合物压制成 1287mg 的片剂。

实施例 3

含比沙可啶和二甲硅油的膜包衣吞服片剂的制备

成分	含量(mg/片)
第 I 部分-浓缩液	
磷酸氢钙，NF，无水，颗粒(DiTab®)	500
二甲硅油，USP	125

磷酸钙，NF，无水，粉末	25
磷酸氢钙，NF，无水，粒状粉末(Fujicalin® SG)	90
第 II 部分-比沙可啶/赋形剂/黏合剂	
比沙可啶，USP	5
微晶纤维素，NF(MCC)	205
交联羧甲纤维素钠，NF	30
第 III 部分-润滑剂	
硬脂酸镁，NF	4
第 VI 部分-肠溶包衣步骤	
Eudragit® S100	140

第 1 部分

制备含无水磷酸氢钙颗粒和二甲硅油的浓缩液：将二甲硅油化合物，USP 加入磷酸氢钙动态床，使得二甲硅油分散均匀，磷酸氢颗粒大小基本不变。以低剪切搅拌器，例如流化床、Nauta、不带强力搅拌棒的 PK、旋转搅拌器或螺条混合器，保持该床运动。然后用 20 号美国标准筛(约 840 微米)筛选颗粒。

第 2 部分

以低剪切混合方式加入比沙可啶，直到活性成分在二甲硅油混合物中分散均匀。然后以低剪切混合方式加入包括崩解剂在内的赋形剂，它们使得活性成分在限定组成的黏合性基质中分散均匀。

第 3 部分

最后一步是添加润滑剂。

用旋转压片机将混合物压制成片剂。

第 4 部分

然后在包衣锅中，用 Eudragit S100 分散系包以肠溶膜，片剂重量因此增加约 5-25%。