

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 9/22

A61K 33/00



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 96192336.9

[45] 授权公告日 2003 年 10 月 8 日

[11] 授权公告号 CN 1123337C

[22] 申请日 1996.2.16 [21] 申请号 96192336.9

[30] 优先权

[32] 1995.3.3 [33] GB [31] 9504599.3

[86] 国际申请 PCT/GB96/00358 1996.2.16

[87] 国际公布 WO96/27368 英 1996.9.12

[85] 进入国家阶段日期 1997.9.3

[71] 专利权人 雷克特本克斯尔保健(英国)有限公司

地址 英国伯克郡

[72] 发明人 保罗·F·菲尔德

审查员 魏 健

[74] 专利代理机构 北京三友知识产权代理有限公司

代理人 丁香兰

权利要求书 1 页 说明书 8 页

[54] 发明名称 含藻酸钠和碳酸氢钾的含水液体药物组合物

[57] 摘要

碳酸氢钾在制备作为药物的含至少 8% (W/V) 藻酸钠的可倾倒液体含水组合物中的应用。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 碳酸氢钾在制备用作药物的、含至少 8% (W/V) 藻酸钠的可倾倒液体含水组合物中的应用。
- 5 2. 权利要求 1 的应用, 其中碳酸氢钾的浓度为 0.1~5% (W/V)
3. 一种药物组合物, 它用于治疗回流食管炎、胃炎、消化不良或消化道溃疡, 或用作缓释组合物或定向给药组合物, 其形式为可倾倒含水液体, 包括:
- a) 8—14% (W/V) 低粘度品级的藻酸钠;
- 10 b) 0.1—5% (W/V) 碳酸氢钾。
4. 权利要求 3 的药物组合物, 其含一种选自角叉菜胶、羟丙甲纤维素、黄蓍胶、果胶、预凝胶化的马铃薯淀粉、淀粉羟基乙酸钠、卡波姆或它们的混合物的悬浮剂。
5. 权利要求 3 或 4 的药物组合物, 其含一种加强胃中形成的筏状物的二价或三价金属离子源。
- 15 6. 药物组合物在制备治疗回流食管炎、胃炎、消化不良或消化道溃疡的药物中的应用, 所述药物为口服制剂, 含有有效量的组成如下的一种可倾倒含水液体组合物:
- a) 8—14% (W/V) 低粘度品级的藻酸钠;
- 20 b) 0.1—5% (W/V) 碳酸氢钾。
7. 一种药物组合物, 用于治疗回流食管炎、胃炎、消化不良或消化道溃疡, 或用作缓释组合物或定向给药组合物, 其形式为可倾倒含水液体, 包括:
- a) 8—14% (W/V) 低粘度品级的藻酸钠;
- 25 b) 0.1—5% (W/V) 碳酸氢钾;
- c) 0.1—1% (W/V) 卡波姆, 用 NaOH 中和; 和
- d) 0—5% (W/V) 的碳酸钙。
8. 权利要求 7 所述的药物组合物, 其中碳酸钙的浓度为 0.5—5% (W/V)。
- 30

含藻酸钠和碳酸氢钾的
含水液体药物组合物

5

本发明涉及制备藻酸钠可倾液体组合物，特别涉及制备组合物用来治疗回流食管炎、胃炎、消化不良或消化道溃疡，或用作缓释组合物。

当少量胃液、食物和/或胆酸进入食管的底段食管并导致伴有痛感的食管发炎时就引发了回流食管炎，其明显症状为胃灼热。

10

解决回流食管炎问题的方法之一是服用一种药物制剂，它与胃酸接触生成一种充了碳酸气的凝胶状泡沫或漂浮于胃内容物上的筏状物。当发生回流时，该筏状物先于胃内容物到达食管，从而保护粘膜不再受刺激。这种类型的已知药物制剂包括，含藻酸、碳酸氢钠和抗酸物质的粉末或片剂形式的固体制剂，或含藻酸钠、碳酸氢钠和碳酸钙的液体制剂，它以 GAVISCON(TM Reckitt & Colman Products Ltd.)的名称在市场销售。在我们英国专利 1524740 中描述了这种液体制剂。

15

GB 1524740 说明碳酸氢钠用作起泡剂，当它与胃酸接触时可释放二氧化碳，并且大部分类似的液体产品也使用这种钠盐。通常选择碳酸氢钠这种盐有许多原因，包括它的味觉特征、溶解性和它的一般药物可接受性。其它的碳酸氢盐，例如碳酸氢钾，在过去都避免使用，原因在于它的味觉特征差(有咸味)和剂量高时有潜在的心脏问题。

20

上述类型的藻酸盐产品现存一个问题是其必服药剂的体积(达 20ml 每日四次)。这导致了产品体积过大，携带不便，在药房、仓库中占用了很大空间。

25

因此本发明的目的之一是提供一种更浓的产品，从而降低相对药剂体积。

一方面，我们发现仅仅使传统的藻酸钠组合物中的所有成份的浓度翻倍，会导致组合物过稠而不能从瓶中倒出以及甚至不能顺利地吞服。

30

另一方面我们发现，在此产品中降低碳酸氢钠的浓度将可以降低初始粘度至明显可接受的水平(可达到倾倒的程度)。但是如果碳酸氢盐的浓度过于降低，在胃中将不会产生足量的二氧化碳产物，这将会导致筏状物形成不足。

我们还发现，具有高浓度的藻酸钠和低浓度的碳酸氢钠的组合物有另外

的严重缺陷。如果贮存温度过低，它们将失去倾倒性能。具体讲，如果这种组合物在低于 5 °C 下贮存 48 小时或更长，它们将太稠而无法倾倒，即使恢复室温贮存和剧烈振摇后仍如此。当商品在仓库中长期贮存或长途运输时，常用的温度是 5 °C 或更低。

5 现在我们意外地发现，在上述组合物中使用碳酸氢钾缓解了粘稠的问题。

根据本发明，提供碳酸氢钠的一种用途，即用于制备用作药物的含至少 8 % (W/W) 藻酸钠的可倾倒含水液体组合物。

10 这种的可倾倒含水液体组合物的结果是在室温下可倾倒，并进一步地，当在低于 5 °C 下长期贮存达 6 周或更长一段时间后通过加温仍可重新获得此性质(尽管可能需要合理的剧烈振摇)。

“可倾倒”我们是指本发明的组合物可在室温下顺利流动(有可能经过合理的剧烈振摇)，以便使例如 5ml 这样的剂量可以有一定精确度地测量出来。例如，象 5ml 这样低的体积的可复装药剂可以从瓶颈直径为 1.5cm 的螺帽瓶中或从出口直径小至 5mm 的可挤压塑料瓶中分装出来。

15 本发明的组合物，特别是那些根据优选实施方案的组合物为液体或经剧烈振摇后成为液体，即使经过长期低温贮存后也这样。

虽然本发明的组合物不能用简单的数字化粘度来准确预测其可倾倒性，但是大致而言，组合物优选具有的粘度小于 3500mPa.s，更优选组合物具有的粘度小于 2000mPa.s。为达到此粗测的目的，样品应在测量前剧烈振荡，并在 Bob and Cup 粘度计上于 10DS^{-1} 剪切率下测量。另外为模拟剧烈振荡，样品可在测量粘度前，在 50DS^{-1} 下剪切。

25 藻酸钠主要包括藻酸的钠盐，它是包含 D - 甘露糖醛酸和 L - guluronic 酸的残基的多糖醛酸的一种混合物，它可以从属于褐藻(Phaeophyceae)目的海藻中提取。优选地，使用低粘度品级的藻酸钠制备本发明组合物，关于藻酸钠的这些品级，当在 20r.P.m.、20 °C 下于 Brookfield RVT 粘度计上使用心轴数 3 测量时，10 % 重量/体积的水溶液的粘度落在 200 - 1500mPa.s 范围内。低粘度藻酸钠的合适的商业品级的例子为 Protanal LFR 5/60(Pronova Biopol)。

30 藻酸钠优选地具有高的 guluronic 酸含量。Guluronic 酸的含量表示为凝胶强度(G)。藻酸钠的高品级 guluronic 酸优选具有至少 10G 的胶凝强度。

根据本发明制备的组合物中的藻酸钠浓度高于传统组合物中的浓度, 即至少 8 % W/V. 优选浓度为 8 - 14 % (W/V), 更优选 9 - 14 % (W/V), 更加优选 10 - 13 % (W/V) 和最优选 10 - 12 % (W/V).

本发明组合物中碳酸氢钾浓度优选为 0.1 - 5 % (W/V), 更优选 0.5 - 5 % (W/V), 更加优选 1 - 3 % (W/V) 和最优选 1.5 - 3 % (W/V).

根据本发明制备的组合物可用于治疗回流食管炎、胃炎、消化不良或消化道溃疡。它们也可用作其它活性成份的载体, 并用作缓释组合物, 或专门地将活性物质给药于胃(定向给药)的组合物。

本发明另外提供一种治疗回流食管炎、胃炎、消化不良或消化道溃疡的方法。该方法包括给药口服有效量的含下述组份的可倾倒含水液体组合物:

- a) 9 - 14 % (W/V) 的低粘度的藻酸钠;
- b) 0.1 - 5 % (W/V) 碳酸氢钾。

另外根据本发明因此提供一种治疗回流食管炎、胃炎、消化不良或消化道溃疡, 或用作缓释或定向给药组合物的药物组合物, 它的形式为可倾倒含水液体, 并含:

- a) 9 - 14 % (W/V) 低粘度品级藻酸钠;
- b) 0.1 - 5 % (W/V) 碳酸氢钾。

本发明组合物优选地含一种悬浮剂。合适的悬浮剂包括角叉菜胶、羟丙甲纤维素、黄蓍胶、果胶、预凝胶化的马铃薯淀粉、淀粉羟基乙酸钠、卡波姆(药用辅料 carbomer) 或它们的混合物。卡波姆是合成高分子量聚合物, 它由丙烯酸和蔗糖烯丙基酯或季戊四醇交联形成。可从市场购得的合适品级的卡波姆包括 Carbopol 934P 或 Carbopol 974P (BF Goodrich).

用于液体产品时, 卡波姆在预分散于水中后必须被中和。优选的中和剂为 NaOH. 指定卡波姆的浓度为中和前使用的物料总量。

悬浮剂的选择和它的浓度取决于组合物中所用藻酸钠的量和品级、和所用另外的不溶性组份的量和类型。优选地, 悬浮剂为卡波姆悬浮剂。该悬浮剂的优选浓度为 0.1 - 1 % (W/V), 最优选为 0.1 - 0.5 % (W/V).

本发明组合物优选另外含一种二价或三价金属离子源, 以加强胃中形成的筏状物。这些金属离子优选可以在组合物到达胃时获得, 但一定不能在此之前就可获得, 否则组合物将过早地凝胶化。合适的金属离子为铝离子, 且优选为钙离子。最优选地, 组合物含碳酸钙。

因此本发明组合物优选另外含 0.1 - 5 % (W/V) 的钙离子, 最优选 0.5 - 3 % (W/V) 碳酸钙。

进一步根据本发明, 提供一种治疗回流食管炎、胃炎、消化不良或消化道溃疡, 或用作缓释或定向给药组合物的药物组合物, 它的形式为含水的可

5 倾倒液体, 并含:

- a) 8 - 14 % (W/V) 低粘度品级藻酸钠;
- b) 0.1 - 5 % (W/V) 碳钠氢钾;
- c) 0.1 - 1 % (W/V) 卡波姆, 用 NaOH 中和; 和
- d) 0 - 5 % (W/V), 优选 0.5 - 5 % (W/V) 的碳酸钙。

10 除用于中和卡波姆的氢氧化钠和藻酸钠外, 本发明组合物优选基本不含其它钠离子源。最优选地, 在制备本发明组合物中没有加入碳酸氢钠。

本发明组合物可以另含防腐剂以防止微生物的污染和随后的破坏。合适防腐剂的例子为对羟基苯甲酸甲、乙、丙和丁酯和它们的盐, 优选这些酯和它们的盐组合使用。

15 防腐剂优选的浓度为 0.01 - 0.5 % (W/V)。

本发明组合物也可含一种或多种下列成份: 着色剂、甜味剂、调味剂或 PH 调节组份。

当本发明组合物欲用作缓释组合物时, 它们将也含适于在胃中缓释给药的活性组份。

20 当本发明组合物欲用作定向给药组合物时, 它们将也含适于给胃专门给药的活性组份, 例如局部抗微生物剂。

本发明的组合物可以用任何制备此类组合物的传统方法制备。优选地, 组合物由如下方法制备:

25 1) 将碳酸氢钾溶解于欲用于组合物中的需用水量的 60 % 的水中, 并混合入防腐剂, 增甜剂和助交联剂(若使用)。

2) 加入藻酸钠并搅拌至溶解。

3) 加入悬浮剂(若使用)。若悬浮剂为卡波姆, 它应在欲用于组合物中的需用水量的 30 % 的水中用 NaOH 预中和。

4) 加入任何调味剂或着色剂并调节体积。

30 该方法优选在约 20 - 25 °C 下实施。

参考下列实施例, 将对本发明予以说明。

实施例 1

藻酸钠 LFR 5/60 (Pronova Biopol)	100g
碳酸氢钾	20g
碳酸钙	20g
卡波姆(Carbopol 974P)	1g
NaOH	0.3g
对羟基苯甲酸乙酯	2g
对羟基苯甲酸丁酯钠	0.2g
糖精钠	2g
调味剂	2g
去离子水	至 1 升

1. 在第一容器中, 将卡波姆分散于 300ml 去离子水中, 并用 NaOH 中和。
2. 在第二容器中, 将碳酸氢钾、碳酸钙、防腐剂和糖精混合于 600ml 去离子水中。
- 5 3. 将藻酸钠加入第二容器中, 并搅拌至全部溶解。
4. 将第二容器中的内容物加入到第一容器中的内容物中并搅拌至完全分散。
5. 加入调味剂, 并用去离子水将体积调节至 1 升。搅拌混合物至全部分散。

10 实施例 2 至 12

下列实施例产物均由实施例 1 的方法制备。

	2	3	4	5	6
藻酸钠 LFR5/60 (Pronova Biopol)	100g	100g	100g	100g	100g
碳酸氢钾	20g	31g	31g	31g	31g
碳酸钙	20g	32g	32g	32g	32g
卡波姆(Carbopol 974P)	2g	2g	4g	6g	1g
NaOH	0.7g	0.7g	1.4g	2.1g	0.3g
对羟基苯甲酸乙酯	2g	2g	2g	2g	2g

对羟基苯甲酸丁酯钠	0.2g	0.2g	0.2g	0.2g	0.2g
糖精钠	2g	2g	2g	2g	2g
调味剂	2g	2g	2g	2g	2g
加去离子水至	1 升	1 升	1 升	1 升	1 升

		7	8	9
藻酸钠 LFR5/60 (Pronova Biopol)		100g	100g	100g
碳酸氢钾		20g	10g	25g
碳酸钙		32g	32g	32g
卡波姆(Carbopol 974P)		2g	2g	2g
NaOH		0.7g	0.7g	0.4g
对羟基苯甲酸乙酯		2g	2g	2g
对羟基苯甲酸丁酯钠		0.2g	0.2g	0.2g
糖精钠		2g	2g	2g
调味剂		2g	2g	2g
加去离子水至		1 升	1 升	1 升

		10	11	12
藻酸钠 LFR5/60 (Pronova Biopol)		100g	100g	100g
碳酸氢钾		31g	31g	31g
碳酸钙		16g	8g	24g
卡波姆(Carbopol 974P)		1g	1g	1g
NaOH		0.3g	0.3g	0.3g
对羟基苯甲酸乙酯		2g	2g	2g
对羟基苯甲酸丁酯钠		0.2g	0.2g	0.2g

糖精钠	2g	2g	2g
调味剂	2g	2g	2g
加去离子水至	1升	1升	1升

使用 8 % 或 12 % (W/V) 的藻酸钠代替 10 % (W/V) 的藻酸钠, 可重复实施例 2 ~ 12.

使用 0.5, 4 或 5 % (W/V) 碳酸氢钾, 可重复实施例 2 - 12.

所有实施例 1 ~ 12 的产物均能够在低于 4 °C 下贮存至少 48 小时, 并且在凝胶形成的情况下, 通过合理振摇可使之在室温下变得可倾倒.

实施例 13 至 24

	13	14	15	16
藻酸钠 LFR5/60(Pronova Biopol)	100g	80g	100g	100g
碳酸氢钾	20g	20g	10g	15g
碳酸钙	20g	20g	20g	20g
氢氧化铝	-	-	-	-
卡波姆(Carbopol 974P)	4g	4g	4g	4g
NaOH	1.4g	1.4g	1.4g	1.4g
对羟基苯甲酸乙酯	2g	2g	2g	2g
对羟基苯甲酸丁酯钠	0.22g	0.22g	0.22g	0.22g
糖精钠	1g	1g	1g	1g
调味剂	0.7g	0.7g	0.7g	0.7g
加去离子水至	1升	1升	1升	1升

	17	18	19	20
藻酸钠 LFR5/60(Pronova Biopol)	100g	100g	100g	100g
碳酸氢钾	20g	20g	20g	20g
碳酸钙	-	-	20g	20g
氢氧化铝	-	20g	-	-
卡波姆(Carbopol 974P)	4g	4g	4g	-

NaOH	1.4g	1.4g	1.4g	-
对羟基苯甲酸乙酯	2g	2g	5g	2g
对羟基苯甲酸丁酯钠	0.22g	0.22g	0.55g	0.22g
糖精钠	1g	1g	1g	1g
调味剂	0.7g	0.7g	0.7g	0.7g
加去离子水至	1升	1升	1升	1升
	21	22	23	24
藻酸钠 LFR5/60(Pronova Biopol)	120g	130g	100g	100g
碳酸氢钾	20g	20g	5g	50g
碳酸钙	-	-	20g	20g
氢氧化铝	-	-	-	-
卡波姆(Carbopol 974P)	4g	4g	4g	4g
NaOH	1.4g	1.4g	1.4g	1.4g
对羟基苯甲酸乙酯	2g	2g	2g	2g
对羟基苯甲酸丁酯钠	0.22g	0.22g	0.22g	0.22g
糖精钠	1g	1g	1g	1g
调味剂	0.7g	0.7g	0.7g	0.7g
加去离子水至	1升	1升	1升	1升

实施例 13 至 24 的每一个均用实施例 1 的一般方法制备(应考虑根据各种配方差别的必要改动)。

实施例 13 至 24 的样品在 4 °C 下贮存 3 周, 并且发现它们在加温至室温和振摇后均可容易地倾倒。