

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷
A61K 31/44



[12] 发 明 专 利 说 明 书

A61K 31/4427 A61K 31/4439
A61K 9/30 A61P 1/04

[21] ZL 专利号 99122064.1

[45] 授权公告日 2003 年 12 月 17 日

[11] 授权公告号 CN 1131032C

[22] 申请日 1999.9.29 [21] 申请号 99122064.1
[30] 优先权
[32] 1998.10.1 [33] KR [31] 41349/1998
[71] 专利权人 韩美药品工业株式会社
地址 韩国京畿道
[72] 发明人 禹鐘守
[56] 参考文献
KR135736B1 1998.04.23 C07D401/12
审查员 李 钢

[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 杜京英

权利要求书 1 页 说明书 9 页

[54] 发明名称 一种苯并咪唑的肠溶衣制剂及其制备方法

[57] 摘要

本发明公开了一种苯并咪唑衍生物的肠溶衣制剂及其制备方法，该制剂包含一个核心和其表面上的一层肠衣剂膜，该核心含有苯并咪唑衍生物与一种离子交换树脂的复合物，该肠衣剂所具有的酸基取代度小于 30%。

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

1. 一种苯并咪唑衍生物的肠溶衣制剂，该制剂包含一个核心和其表面上的一层肠衣剂膜，该核心含有苯并咪唑衍生物与离子交换树脂的复合物，该肠衣剂所具有的酸基取代度小于 30%，并且所述的苯并咪唑衍生物选自奥美拉唑、兰索拉唑、泮托帕唑、吡甲硫唑和吡考拉唑组成的组。

2. 根据权利要求 1 的肠溶衣制剂，其中所述的离子交换树脂是阴离子交换树脂。

3. 根据权利要求 2 的肠溶衣制剂，其中所述的阴离子交换树脂为除胆树脂或 Dowex 树脂。

4. 根据权利要求 1 的肠溶衣制剂，其中所述的肠溶衣制剂具有小于或等于 27% 的酸基取代度。

5. 根据权利要求 4 的肠溶衣制剂，其中所述的肠衣剂为羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯。

6. 根据权利要求 5 的肠溶衣制剂，其中所述的肠衣剂为具有 20 至 27% 邻苯二甲酸取代度的羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯。

7. 一种苯并咪唑衍生物的肠溶衣制剂的制备方法，该方法包括用肠衣剂将核心包衣的步骤，该肠衣剂所具有的酸基取代度小于 30%，该核心含有苯并咪唑衍生物与离子交换树脂的复合物，并且所述的苯并咪唑衍生物选自奥美拉唑、兰索拉唑、泮托帕唑、吡甲硫唑和吡考拉唑组成的组。

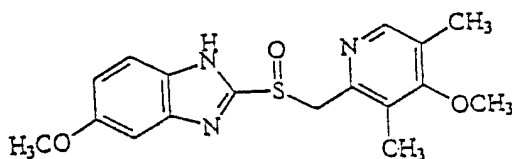
一种苯并咪唑的肠溶衣制剂及其制备方法

本发明涉及一种苯并咪唑衍生物的肠溶衣制剂及其制备方法。更确切地说，本发明涉及一种苯并咪唑衍生物的肠溶衣制剂及其制备方法，该制剂包含一个核心和其表面上的一层肠衣剂膜，该核心含有苯并咪唑衍生物与离子交换树脂的复合物，该肠衣剂所具有的酸基取代度小于30%。

苯并咪唑衍生物具有代表性的例子有奥美拉唑、泮托帕唑(pantoprazole)、兰索拉唑、吡甲硫唑和吡考拉唑(picoprazle)等，进一步还存在有多种化合物。上述化合物中，

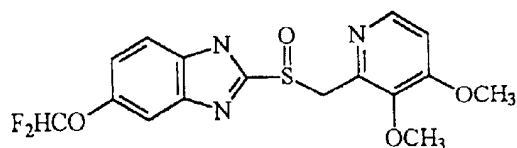
奥美拉唑(5-甲氧基-2-[[(4-甲氧基-3,5-二甲基-2-吡啶基) 甲基] 亚磺酰基]-1H-苯并咪唑) 具有如下式2所表示的结构：

式2



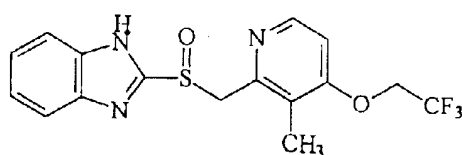
泮托帕唑(5-二氟甲氧基-2-[[(3,4-二甲氧基-2-吡啶基) 甲基] 亚磺酰基]-1H-苯并咪唑) 具有如下式3所表示的结构：

式3



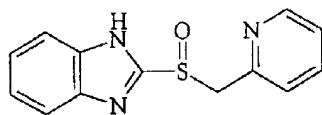
兰索拉唑(2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑)具有如下式4所表示的结构:

式4



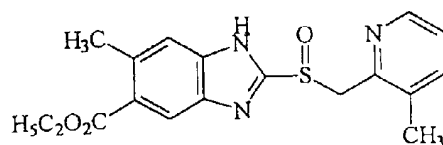
吡甲硫唑(2-[[[2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑)具有如下式5所表示的结构:

式5



吡考拉唑(5-乙氧羰基-6-甲基-2-[[[3-甲基-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑)具有如下式6所表示的结构:

式6



上述苯并咪唑衍生物中,特别是奥美拉唑会强烈地抑制胃中酸的分泌,因此临床上对胃或十二指肠溃疡的治疗来说是非常有用的。不过,它在酸性或

中性条件下极不稳定，因此在制剂中受到了严格限制。

特别是奥美拉唑在 pH 小于或等于 4 的酸性条件下的半衰期小于 10 分钟。而且，其降解产物也是酸性的，因此在酸性条件下，随着时间的流逝，奥美拉唑的降解作用被迅速地加速。相形之下，在 pH 约为 7.0 的中性条件下，奥美拉唑的半衰期延长至约 14 小时。随着 pH 越高，它的半衰期越长。据报道，在 pH 为 11 时，它的半衰期约为 300 天（Pilbrant 和 Cederberg 《斯堪的纳维亚胃肠病学杂志》1985，20（增刊 108），第 113-120 页）。已知奥美拉唑的降解作用是一种酸催化的重排反应（G. Rackur 等《生物化学与生物物理学研究通讯》1985，128(1)，p466-484）。

因此，在可口服给药的苯并咪唑衍生物制剂的情况下，为了不在胃中被降解而到达肠中，苯并咪唑衍生物不允许暴露在酸性胃液中。特别是在使用奥美拉唑的情况中，为了提高其储藏稳定性，在含有奥美拉唑的核心中还必须含有碱性成分作为稳定剂。因此，文献（Pilbrant 和 Cederberg 《斯堪的纳维亚胃肠病学杂志》1985，20（增刊 108），第 113-120 页）中公开了奥美拉唑的肠溶衣制剂，该制剂的核心含有碱性成分，并被一种肠衣剂所包衣。不过，由于为了提高活性成分的酸稳定性，常规的肠衣剂所具有的酸基取代度较高，因此它们可能对苯并咪唑衍生物的稳定性的不良影响。另外，肠溶衣膜可能被作为稳定剂的碱性成分所破坏，于是给制剂带来不能令人满意的长期储藏稳定性问题。

为了解决因稳定性而产生的在苯并咪唑衍生物制剂中所涉及的问题，人们对各种方法进行了研究。例如，韩国专利申请公开 No. 91-4579 公开了制备奥美拉唑肠溶衣制剂的方法，该方法利用一种无机碱化剂作为奥美拉唑的稳定剂。上述方法包括下列步骤：形成一个含有奥美拉唑和无机碱化剂的核心，在核心表面上形成一层水溶性内膜，随后在内膜表面上形成肠溶衣膜。不过，该方法是非常复杂的，因为它涉及了包括两个步骤的包衣过程。另外，如果水溶性内膜没有形成或者形成不完全，肠溶衣膜就会与碱性核心互相影响，从而严重降低了它的储藏稳定性。

为了解决上述问题，本发明人重复进行了广泛研究，从而在不使用碱化剂的前提下提高苯并咪唑衍生物的稳定性的。其结果是本发明人研制出奥美拉唑与一种离子交换树脂的复合物，并且可将其制成不同剂型（韩国专利 No.

135736, 1998年1月16日)。该复合物与奥美拉唑或其盐本身相比所具有的优点在于显示出极好的稳定性。专利说明书已经描述了可以在复合物表面上直接形成肠溶衣膜, 而无需形成水溶性内膜。不过, 如果不在其表面上形成水溶性内膜, 那么由于肠溶衣的酸基对复合物具有不良影响, 即使是复合物也仍具有储藏稳定性不能令人满意的问题。

因此, 为了解决上述现有技术中涉及的问题, 本发明的一个目的是提供一种苯并咪唑衍生物的肠溶衣制剂, 该制剂不仅无需水溶性内膜即可显示出极好的酸稳定性和储藏稳定性, 而且能够在吸收部位迅速崩解和溶解。

本发明的另一个目的是提供一种方法, 该方法省略了在核心表面上形成水溶性内膜的步骤, 使更简单地制备苯并咪唑衍生物的肠溶衣制剂成为可能, 该制剂显示出极好的酸稳定性和储藏稳定性。

本发明提供了一种苯并咪唑衍生物的肠溶衣制剂, 该制剂包含一个核心和在其表面上的肠衣剂膜, 该核心含有苯并咪唑衍生物与离子交换树脂的复合物, 该肠衣剂所具有的酸基取代度小于30%。苯并咪唑衍生物包括但不限于奥美拉唑、兰索拉唑、泮托帕唑、吡甲硫唑或吡考拉唑。在一种优选的实施方案中, 所述离子交换树脂是一种阴离子交换树脂, 在更优选的实施方案中, 是除胆树脂或Dowex树脂。在一种优选的实施方案中, 肠衣剂所具有的酸基取代度小于或等于27%。该肠衣剂特别是羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯。在最优选的实施方式中, 它是具有20至27%的邻苯二甲酸取代度的羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯。

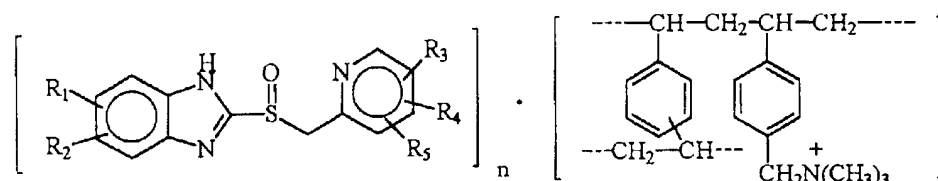
本发明也提供了一种苯并咪唑衍生物的肠溶衣制剂的制备方法, 该方法包括用肠衣剂将核心包衣的步骤, 该肠衣剂所具有的酸基取代度小于30%, 该核心含有苯并咪唑衍生物与离子交换树脂的复合物。

以下将对本发明进行更具体地解释。按照本发明, 苯并咪唑衍生物与离子交换树脂的复合物用来代替苯并咪唑衍生物或其盐本身。该复合物的制备方法为: 将苯并咪唑衍生物溶于碱性水溶液中, 随后向其中加入单独活化的离子交换树脂, 在苯并咪唑衍生物与离子交换树脂之间形成离子键, 以上正如韩国专利No. 135736所公开的那样, 其内容结合在此作为参考。

作为离子交换树脂, 阳离子或阴离子交换树脂都可以使用。不过, 在使用阳离子交换树脂的情况下, 由于为了使苯并咪唑衍生物与阳离子交换树脂键

合, 反应必须在酸性条件下进行, 因此苯并咪唑衍生物有可能发生降解, 而降低反应产率。因此, 优选使用阴离子交换树脂, 更优选使用除胆树脂或 Dowex 树脂, 例如胆苯烯胺(Duolite®AP-143)、Dowex 1x2-400、Dowex 1x4-400、Dowex 1x8-400 或 Dowex 1x8-500。例如, 在使用除胆树脂的情况下, 苯并咪唑衍生物与除胆树脂的复合物具有如下式 7 所表示的结构:

式 7



在药学领域中, 为了提高活性成分的酸稳定性, 习惯上将酸基取代度为 30% 或以上的化合物作为肠衣剂使用。例如, 在羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯中, 使用邻苯二甲酸取代度约为 30 - 35% 的 HPMCP®HP-55, 在甲基丙烯酸/甲基丙烯酸甲基酯共聚物中, 使用甲基丙烯酸取代度为 45 - 50% 的 Eudragit®L-100。不过, 当用这些常规的肠衣剂在碱性核心上包衣时, 制剂先是显示出良好的酸稳定性, 但是它的稳定性在长期内逐渐降低。

因此, 在本发明中, 用具有较低酸基取代度的肠衣剂在含有苯并咪唑衍生物与离子交换树脂的复合物的核心表面上包衣, 以制备苯并咪唑衍生物的肠溶衣制剂。也就是说, 使用酸基取代度小于 30%、优选为小于或等于 27% 的试剂作为肠衣剂, 来代替酸基取代度为 30% 或以上的常规肠衣剂。例如, 使用邻苯二甲酸取代度小于 30%、更优选为小于或等于 27%、最优选为 20 - 27% 的羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯, 如 HPMCP®HP-55。在这种情况下, 即使含有苯并咪唑衍生物与离子交换树脂的复合物的核心直接用肠衣剂包衣、而无需水溶性内膜, 由于肠衣剂具有较低的酸基取代度, 因此能够确保苯并咪唑衍生物的储藏稳定性。另外, 省略了形成水溶性内膜的步骤, 制剂的制备简单。而且, 尽管常规的肠衣剂在 pH 5.5 或以上的条件下溶解, 而按照本发明的具有较低酸基取代度的肠衣剂可在较低 pH, 即 pH 约为 5.0 下溶解, 因此苯并咪唑衍生物能够在吸收部位迅速崩解和溶解。

实施例

下列实施例将有助于更好地理解本发明。不过，所述物质和结果仅供举例说明之用，不是用来、也不应用来限制本发明，在其后的权利要求书中有对本发明的更充分描述，这一点是易为本领域的技术人员所理解的。

实施例 1-3

将片芯组合物均匀地混合，该片芯具有如下表 1 所示成分。混合物用直接法压制成片，得到片芯。

表 1: 片芯组合物

成分(mg)	实施例 1	实施例 2	实施例 3
兰索拉唑-胆苯烯胺复合物	40	-	-
奥美拉唑-胆苯烯胺复合物	-	40	-
泮托帕唑-胆苯烯胺复合物	-	-	40
羟丙基纤维素 L	45	45	45
直接压片法用乳糖(Ludipress®, BASF)	193	193	193
淀粉羟乙酸钠	21.2	21.2	21.2
二氧化硅	0.8	0.8	0.8
硬脂酸镁	2	2	2
总重	302	302	302

按照包衣片的常规制备方法，将所得片芯在包衣锅内用具有如下表 2 所示成分的包衣组合物进行包衣。

表 2: 包衣组合物

成分	含量(mg)
羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯 HP-50	40
myvacet	2
丙酮	360
95%乙醇	180

实施例 4-6

将丸剂核心组合物均匀地混合，该核心具有如下表 3 所示成分。然后，向其中加入适量粘合溶液（水：乙醇 = 7:3）。用湿法制丸，得到丸剂核心。

表 3: 九剂核心组合物

成分(mg)	实施例 4	实施例 5	实施例 6
兰索拉唑-胆苯烯胺复合物	40	—	—
奥美拉唑-胆苯烯胺复合物	—	40	—
泮托帕唑-胆苯烯胺复合物	—	—	40
聚乙二醇 6000	5.25	5.25	5.25
D-山梨糖醇	26.25	26.25	26.25
微晶纤维素	50.75	50.75	50.75
无水乳糖	140	140	140
聚乙烯吡咯烷酮 K-30	1.75	1.75	1.75
淀粉羟乙酸钠	52.5	52.5	52.5
硬脂酸镁	3.5	3.5	3.5
总重	320	320	320

按照包衣丸的常规制备方法, 将所得九剂核心在包衣锅内用具有如上表 2 所示成分的包衣组合物进行包衣。

对比例 1-6

除了在包衣组合物的成分中用羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯 HP-55 代替羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯 HP-50 以外, 以大体上与实施例 1-6 相同的方式进行操作。

试验例 1

将从实施例 1-3 和对比例 1-3 中得到的包衣片在促进条件(40℃, 相对湿度为 75%)下保持为开放形式, 随时间的推移观察外观的变化。此刻, 用“Rosec®”片(韩国 Yuhan 公司出品)作为对照制剂, 它含有奥美拉唑作为活性成分和 Na_2HPO_4 作为碱性稳定剂, 是用双包衣法进行包衣的, 形成一层水溶性内膜和一层肠溶衣膜。结果如下表 4 所示。

表 4: 外观的变化

	最初	7 天后	14 天后
实施例 1	淡黄色	淡黄色	淡黄色
实施例 2	淡黄色	淡黄色	淡黄色
实施例 3	淡黄色	淡黄色	淡黄色
对比例 1	棕白色	棕白色	棕色
对比例 2	棕白色	棕白色	棕色
对比例 3	棕白色	棕白色	棕色
对照制剂	淡黄色	棕色	深棕色

上表 4 显示, 按照本发明的制剂具有极好的储藏稳定性, 随着时间的推移没有外观的变化。

试验例 2

在试验例 1 中, 用液相色谱法测量苯并咪唑衍生物的含量随时间的变化。

色谱柱; μ -Bondapak[®] C₁₈

检测; UV 280nm

移动相; 乙腈 : pH 为 7.6 的磷酸盐缓冲液 = 34 : 66

注射体积; 10 μ l

流速; 1.1ml/分钟

结果如下表 5 所示。

表 5: 苯并咪唑衍生物的含量(%)

	最初	7 天后	14 天后
实施例 1	100	100	98
实施例 2	101	100	98
实施例 3	100	99	97
对比例 1	98	95	91
对比例 2	99	96	90
对比例 3	99	97	89
对照制剂	98	88	74

如上表 5 所示, 14 天后, 在按照对比例 1-3 的包衣片和对照制剂中, 苯

并咪唑衍生物的含量分别下降至 89-91%和 74%。相形之下,按照实施例 1-3 的包衣片保持苯并咪唑衍生物的含量在 97%或以上,由此确定,本发明的包衣片具有极好的长期储藏稳定性。

因此,按照本发明的制剂具有极好的酸稳定性和储藏稳定性,能够在吸收部位迅速崩解和溶解,并且通过省略形成水溶性内膜的步骤可用较为简单的方法制备。