



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102526640 A

(43) 申请公布日 2012. 07. 04

(21) 申请号 201210067198. 6

(22) 申请日 2012. 03. 13

(71) 申请人 山东仁和堂药业有限公司

地址 276600 山东省临沂市莒南县城民主路
106 号

(72) 发明人 赵振桥 聂昌盛 张玉美 徐平田
王丽娟 杜宾芳

(51) Int. Cl.

A61K 36/9066 (2006. 01)

A61P 1/04 (2006. 01)

A61K 31/4439 (2006. 01)

权利要求书 1 页 说明书 5 页

(54) 发明名称

一种泮托拉唑钠药物组合物及其制备工艺

(57) 摘要

本发明涉及一种复方泮托拉唑钠药物及其制备工艺,其由下述重量配比原料制备而得,泮托拉唑钠 0.5 份、黄芪 35 份、厚朴 27 份、半夏 18 份、莪术 15 份,依照通常的制药方法添加如淀粉活食用纤维素药用辅料后制成胶囊、片剂、颗粒等剂型。本发明的复方泮托拉唑钠药物组合物对胃溃疡标本兼治、对人体无毒无害、无副作用、价格低廉,制作简便,具有广阔的应用前景。

1. 一种复方泮托拉唑钠药物组合物,其特征在于其由下述重量配比原料制备而得,泮托拉唑钠 0.1-0.8 份、黄芪 30-40 份、厚朴 25-30 份、半夏 15-20 份、莪术 10-15 份。
2. 根据权利要求 1 所述的复方泮托拉唑钠药物组合物,其特征在于其由下述重量配比原料制备而得,泮托拉唑钠 0.5 份、黄芪 35 份、厚朴 27 份、半夏 18 份、莪术 15 份。
3. 权利要求 1 或 2 所述的复方泮托拉唑钠药物组合物在治疗胃溃疡中的用途。

一种泮托拉唑钠药物组合物及其制备工艺

技术领域

[0001] 本发明属于医药技术领域,具体涉及治疗胃溃疡的中西药制剂,特别是以西药泮托拉唑钠为主及中草药制成的复方药物在治疗胃溃疡中的应用。

背景技术

[0002] 胃溃疡是消化系统常见病症之一,近年来随着生活节奏的加快和饮食的不规律,发病率有所上升。其主要症状常为反复发作的节律性上腹部疼痛或慢性中上腹无节律疼痛,常伴反酸、饱胀、嗝气、灼热、嘈杂等,甚至恶心、呕吐、呕血、便血等,少数可发展至胃癌,严重威胁患者生命。胃溃疡主要致病因素有:①幽门螺杆菌(Hp):Hp是一种消化道致病菌,其毒株菌体成分中含有空泡毒素(VacA)和细胞毒相关基因A(CagA),是胃溃疡发生过程中的重要病因。②胃酸:胃酸过多可造成胃溃疡,同时也不利于溃疡愈合。胃酸和胃蛋白酶直接作用于没有保护的胃黏膜上,会造成胃黏膜腐蚀和消化。③胃泌素:胃泌素能促进胃酸和胃蛋白酶原的分泌,加重对胃黏膜的侵蚀。④自由基:在机体受到病毒和细菌入侵时,免疫细胞产生自由基物质,主要是氧自由基,作为防御手段杀灭细菌病毒。但在某些病理情况下,其产生和清除功能可能失去平衡,使其在组织中积聚过多而引起损伤。氧自由基与多价不饱和脂肪酸结合,可产生MDA等脂质过氧化物,破坏溶酶体膜和线粒体,引起溃疡。

[0003] 泮托拉唑钠(Pantoprazole,5-二氟甲氧基-2-[(3,4-二甲氧基-2-吡啶基)甲基]亚硫酸基-1H-苯并咪唑钠盐一水合物)是一种抗溃疡药物。其作为第三代质子泵抑制剂,与前两代奥美拉唑(Omeprazole)、兰索拉唑(Lansoprazole)相比较其稳定性更高、选择性更高、无药物间相互作用而逐渐得到广大患者的认识,使其也成为治疗消化性溃疡上的首选药物。泮托拉唑钠的作用基于选择性抑制 H^+ 、 K^+ -ATP酶,在国外和国内将泮托拉唑钠用于治疗消化性溃疡出血、非甾体类抗炎药引起的急性胃黏膜损伤和应激状态下溃疡大出血的发生和全身麻醉或大手术后以及衰弱昏迷患者防止胃酸反流合并吸入性肺炎。

[0004] 然而,该药物毒副作用大、并对患者的肝肾有损害,且停药后复发率很高,且根据医疗时间,至今尚未发现疗效显著的西药制剂,就其所取得的近期、远期疗效而言,泮托拉唑钠的治疗结果难以令人满意。

[0005] 中医理论认为,胃溃疡属于祖国医学的“胃脘痛”、“肝胃气痛”、“心痛”、“吞酸”等范畴。民间多称为“心口痛”、“胃气痛”、“胃痛”、“饥饱疼”等。肝为风木之脏,主疏泄,脾为至阴之脏,赖肝之疏泄始能职司运化。肝木疏泄则脾气升发,脾之精微上归于肺;并使胃气下降,腐熟之水谷畅达小肠。若肝失疏泄,木气郁结,则脾气不升,胃气不降,壅滞为病;或肝木乘之,脾胃虚弱,或疏泄太过,脾胃受伐,升降无度,则气乱为病。脾为气血生化之源,脾胃互为表里之脏腑。脾虚则气血生化不足,胃失濡养,不荣则痛,日久则易出现溃疡及反复发作,“久病人络、久痛留瘀”,瘀血阻滞胃之脉络,气血运行不畅,故不通则痛;瘀久则胃失濡养,久则遂生溃疡。瘀血阻滞不仅是胃溃疡反复发作的结果,更是其病情迁延、难治难愈的重要环节。故肝郁脾虚血瘀为胃溃疡发生及复发的主要病理环节,疏肝健脾活血法为其基本治疗大法。

[0006] 目前,临床上不断有新的治疗胃溃疡的药物(包括西药和中成药)出现,但这些均未能达到真正令人满意的效果。采用中西药结合,标本兼治,最为合理。当前采用中西医结合治疗胃溃疡的药物尚不多见,因此,开发一种高效低毒、标本兼治的中西药复方新药仍是临床的迫切需要。

发明内容

[0007] 本发明的目的是提供一种标本兼治、副作用小、安全方便、价格低廉的复方泮托拉唑钠药物。其目的是为了解决治疗胃溃疡,克服西药泮托拉唑钠容易反弹,毒副作用大,治疗效果不显著的问题,达到标本兼治的目的。

[0008] 本申请发明人鉴于现有的治疗胃溃疡的药物存在的缺陷,基于从事中医药多年丰富的临床经验及专业知识,从祖国传统医药学理论出发,经过多年不断的临床研究筛选中,精选出的一些药物并组方,进行了药理学,药效学以及临床应用等研究,首创研制出本发明的具有理气温中、止痛的复方制剂。用于治疗胃脘痛之胃寒气滞证,症见胃脘痞胀和疼痛,纳差,反酸暖气,大便不调,舌质淡,苔薄白,脉细弱或沉细,如慢性胃炎及胃十二指肠溃疡等疾病的中药组合物。其毒副作用小,标本兼治,见效快、疗程短、疗效明显,有效率和治愈率较高,该中药具有理气温中、止痛。主治胃脘痛之胃寒气滞证,症见胃脘痞胀和疼痛,纳差,反酸暖气,大便不调,舌质淡,苔薄白,脉细弱或沉细。

[0009] 为实现上述目的,本发明采用的技术方案如下:

[0010] 一种复方泮托拉唑钠药物组合物,其特征在于其由下述重量配比原料制备而得,泮托拉唑钠 0.1-0.8 份、黄芪 30-40 份、厚朴 25-30 份、半夏 15-20 份、莪术 10-15 份

[0011] 优选地,所述重量配比为:

[0012] 泮托拉唑钠 0.5 份、黄芪 35 份、厚朴 27 份、半夏 18 份、莪术 15 份

[0013] 本发明药物可以加一种或多种药学上可接受的载体混合制成任何一种临床上或药学上可接受的剂型,优选口服制剂。以口服给药的方式施用于需要这种治疗的患者时,可将其制成常规的固体制剂,如片剂、胶囊、软胶囊等。

[0014] 优选地,所述复方泮托拉唑钠药物组合物制备方法为:取泮托拉唑钠 0.5g、黄芪 35g、厚朴 27g、半夏 18g、莪术 15g 按常规方法经粉碎制成胶囊,每粒 0.5g,经检验合格为成品。

[0015] 本发明药物制成制剂时,可采用现有制药领域中的常规方法生产,需要的时候可以添加各种药学上可接受的载体。所述的载体包括药学领域常规的稀释剂、赋形剂、填充剂、粘合剂、湿润剂、崩解剂、吸收促进剂、表面活性剂、吸附载体、润滑剂等。

[0016] 本发明药物在制成口服制剂时,可选择的填充剂有:淀粉、糖粉、磷酸钙、硫酸钙二水物、糊精、微晶纤维素、乳糖、预胶化淀粉、甘露醇等;可选择的粘合剂有:羧甲基纤维素钠、PVP-K30、羟丙基纤维素、淀粉浆、甲基纤维素、乙基纤维素、羟丙甲纤维素、胶化淀粉等;可选择的崩解剂有:干淀粉、交联聚维酮、交联羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉钠、低取代羟丙基纤维素等;可选择的润滑剂有:硬脂酸镁、滑石粉、十二烷基硫酸钠、微粉硅胶等。

[0017] 本发明从中西药结合配制而成,采用中西药结合方法治疗胃溃疡,性温和、味甘平、不寒不热,药物直接进入病灶杀灭幽门杆菌,具有见效快、服用方便、制酸调酸,生肌收敛、有效率高,不易复发及无副作用等特点,是治疗胃溃疡的有效良方。

[0018] 本发明所述的技术方案是在中医治疗胃溃疡的临床经验基础上,结合现代药学成果研制开发的以中西药结合的复方制剂。将中药和西药有效地结合,具有很强的平肝止痛、理气健脾、补脾肺肾,止血止呕、解痉止痛、改善局部血液循环和新陈代谢、增强肠道免疫功能、促进溃疡愈合的目的。本发明采用不同药性的中药材,进行了科学配伍,能达到理想的治疗效果,且安全,毒副作用小,制备简单,能直达病灶,治愈时间短,治愈后不易复发。

[0019] 用法用量:成人每日三次,每次两粒,于三餐前服用。

[0020] 治疗期间注意事项:按时服药,连续服完,不得中断。严重心脏病、肝炎、肾炎患者、孕妇等禁用此药。服药期间出现尿赤、头晕、倦意是正常药物反应,属正常现象,停药后即恢复正常。服药 2~3 天后有时会出现反痛,也属正常现象,5~6 天反痛自行消失。忌生、冷、酸、硬和刺激性食物。治愈后,不服用对胃有害药物,不过量饮酒,不暴饮暴食。

[0021] 本发明有如下优点:

[0022] 本发明复方制剂治愈率高,总有效率高。

[0023] 本发明制备简单,价格低廉,疗效可靠,治疗时间短,不宜复发,将中药和西药有效地结合,减少毒副作用。

[0024] 本发明通过对药物组份、配比的合理选择,取得了理想的治疗效果,既符合国家药典对有关药物剂量的要求,又能保证良好的治疗效果,无明显副作用。

具体实施方式

[0025] 实施例 1

[0026] 一种复方泮托拉唑钠药物组合物,其特征在于其由下述重量配比原料制备而得,

[0027] 泮托拉唑钠 0.5 份、黄芪 35 份、厚朴 27 份、半夏 18 份、莪术 15 份

[0028] 上述复方泮托拉唑钠药物组合物制备方法为:取泮托拉唑钠 0.5g、黄芪 35g、厚朴 27g、半夏 18g、莪术 15g 按常规方法经粉碎制成胶囊,每粒 0.5g,经检验合格为成品。

[0029] 急性毒性研究

[0030] 健康大鼠和小鼠分别单次经口灌胃给予本发明的治疗胃溃疡的中西药复方泮托拉唑钠药物制剂,灌胃剂量为临床拟用量的 100 倍。给药后小鼠出现轻微活动减少,1 小时左右恢复正常,给药后连续观察 7 天,无一动物死亡,其全身状况、饮食、摄水、小便和体重增长均正常,未出现明显的急性毒性反应,也未引起动物死亡。小鼠未出现明显的急性毒性反应,大鼠出现拉稀便,活动减少等反应,急性毒性靶器官为肝脏和脾脏。提示该药急性毒性低,临床用药安全。

[0031] 药理学研究

[0032] 取健康大鼠 30 只,体重 180 ± 20 g,雌雄各半。按体重、性别随机分 3 组,本发明药物组、雷尼替丁组和蒸馏水对照组每日灌胃 1 次,连续给药 5 天。第 3 天给药后,禁食不禁水 48h;末次给药后 3h,各组大鼠均灌胃无水乙醇 1ml/只,1h 后处死,剖腹结扎幽门和贲门。取胃并向胃内注射生理盐水 10ml,置于 10% 甲醛液中固定、10min 后,沿胃大弯切开,用生理盐水冲去胃内残留物,观察并评定溃疡指数。评定方法:胃腺出现条索状损伤的长度大于 1mm 者,测量长度,每 mm 计 1 分,其宽度大于 1mm 者计分加倍,长度与宽度均小于 1mm,计分 0.5 分,将计分相加即为该鼠的溃疡指数。

[0033] 结果表明本发明制剂组对大鼠无水乙醇型胃溃疡均有明显抑制作用,与对照组比

较 $P < 0.01$ 。

[0034]

组别	例数	溃疡指数	溃疡抑制率
本发明药物	10	40.78 ± 9.75	80.7
雷尼替丁	10	45.25 ± 12.35	69.1
蒸馏水对照组	10	221.5 ± 16.94	\

[0035] 实施例 2

[0036] 1、临床资料

[0037] 将 90 例具有完整临床资料的胃溃疡患者随机分为治疗组和对照组, 治疗组 50 例, 男 21 例, 女 29 例, 年龄 18-60 岁, 平均年龄 39 岁, 病程 2 个月-8 年。对照组 40 例, 男 20 例, 女 20 例, 年龄为 21-58 岁, 平均年龄 37 岁, 病程 1 个月-7 年, 两组病例治疗前在性别、年龄、病程等方面无显著差异 ($P > 0.05$), 具有可比性。

[0038] 2、诊断标准

[0039] 参照卫生部 1993 年颁布的《消化系统药物临床研究指导原则》, 胃热证: 胃脘灼痛, 口喜渴, 喜冷饮, 吞酸。牙龈肿痛, 便干尿黄, 舌红苔黄。胃寒证: 胃脘冷痛, 痛势较剧, 寒重温轻, 呕吐清水, 苔白厚。血瘀胃脘痛: 胃脘疼痛如针刺, 固定不移, 拒按, 舌质紫暗。食滞胃脘证: 胃脘胀满疼痛, 吐酸, 泻下酸腐臭秽, 苔厚浊。

[0040] 西医诊断标准

[0041] (1) 反复发作的周期性、规律性上腹痛。

[0042] (2) 上腹部压痛。

[0043] (3) 纤维胃镜检查显示溃疡。

[0044] 3、治疗方法

[0045] (1) 治疗组 50 例, 口服本发明复方泮托拉唑钠药物组合物制剂, 每日三次, 每次两粒, 于三餐前服用。四周一疗程。

[0046] (2) 对照组 40 例, 采用雷尼替丁, 1 次 150mg, 每日两次, 四周为一个疗程, 治疗结束后复查胃镜统计疗效。

[0047] 1、疗效标准

[0048] (1) 痊愈

[0049] a、上腹闷胀、疼痛、反酸、嗝气等症状消除。

[0050] b、上腹部压痛消除;

[0051] c、纤维胃镜复查显示溃疡完全消失为红色疤痕期。

[0052] (2) 显效

[0053] a、上腹闷胀、疼痛、反酸、嗝气等症状明显减轻;

[0054] b、上腹部压痛不明显。

[0055] c、纤维胃镜复查显示溃疡基本消失粘膜集中。

[0056] (3) 有效

[0057] a、上腹闷胀、疼痛、反酸、嗝气等症状减轻;

- [0058] b、上腹部压痛存在；
- [0059] c、纤维胃镜复查显示溃疡范围缩小 50% 以上。
- [0060] (4) 无效
- [0061] 与治疗前比较, 无任何改变。
- [0062] 具体治疗结果如下 : $P < 0.05$
- [0063]

组别	例次	痊愈	显效	有效	无效	总有效率 (%)
治疗组	50	34	11	2	3	94
对照组	40	19	9	5	7	82.5

[0064] 由上表可见 : 治疗组缓解胃溃疡的痊愈率和总有效率均明显优于对照组, 有显著性差异。

[0065] 实施例 3

[0066] 典型实施例

[0067] 赵某, 女, 45 岁, 素有胃脘疼痛, 食少呕酸, 已三年有余, 夜间与饭前尤甚, 大便时黑, 钡餐检查, 胃溃疡, 就诊时胃脘部疼痛, 进餐后 1 小时左右发作, 伴有嗝气、反酸、嘈杂不适, 急躁易怒, 大便不爽, 舌红苔黄, 脉弦数。结合胃镜检查显示 : 胃底见胃壁组织缺损, 形成凹陷, 直径约为 10mm 溃疡, 表面覆有白苔, 溃疡周围充血、水肿, 呈明显炎症表现。诊断为胃溃疡。服用实施例 1 制备的复方泮托拉唑钠药物组合物制剂, 每日三次, 每次两粒, 于三餐前服用。

[0068] 一个疗程后, 患者胃脘部疼痛消失, 无嗝气、反酸, 嘈杂不适, 饮食增加, 舌淡红、苔薄白, 脉平缓。复查胃镜, 病理活检显示 : 溃疡已完全修复。粘膜缺损已完全为再生上皮覆盖, 再生上皮发红呈栅状, 向心性呈放射状排列。临床治愈。

[0069] 唐某, 男, 38 岁。患者有慢性胃炎, 经常感觉胃部不适。同时伴有胃脘部灼热感, 恶心想吐, 吞酸, 食生冷及辛辣后加重, 有时便血。经多方求治。病情时好时坏。近饮食不调后胃脘疼痛加重。并有呕恶感。胃脘灼热。嗝气吞酸, 舌质淡, 大量便血。苔微黄而腻, 脉沉弦。胃镜检查见胃大弯处多发性溃疡。诊断为胃溃疡。服用实施例 1 制备的复方泮托拉唑钠药物组合物制剂, 每日三次, 每次两粒, 于三餐前服用。一个疗程后疼痛基本消失, 继续服用, 钡餐检查, 溃疡面已消失, 症状体征均无。

[0070] 本发明采用的上述各中西药互作配伍, 能发挥其协同治病作用, 所用中药原料各成分之间具有药效相互交织相互促进和协调效能, 经临床验证, 对胃溃疡有很好的治疗效果, 本申请人多年的医疗实践中, 治愈的病例数目众多, 均取得良好的效果, 而且成本低廉, 减轻患者的负担。

[0071] 本申请的治疗胃溃疡的复方泮托拉唑钠药物组合物制剂成本低廉, 疗效显著, 具有广阔的应用前景。