



## (12) 发明专利申请

(10) 授权公告号 CN 103054882 A

(43) 申请公布日 2013. 04. 24

(21) 申请号 201210592913. 8

(22) 申请日 2012. 12. 30

(71) 申请人 北京阜康仁生物制药科技有限公司  
地址 100070 北京市丰台区科技园 2 号楼 2  
层 B216

(72) 发明人 不公告发明人

(51) Int. Cl.

A61K 31/621 (2006. 01)

A61P 1/04 (2006. 01)

权利要求书1页 说明书4页

### (54) 发明名称

一种以贝奈克酯为活性成分的固体制剂

### (57) 摘要

一种以贝奈克酯为活性成分的固体制剂, 它是以贝奈克酯或贝奈克酯药学上可接受的盐与药学上可接受的辅料通过制剂技术而制成的口服固体制剂。本发明盐酸贝奈克酯固体制剂质量稳定、可控、安全有效。此制剂在临床上主要应用为抗溃疡药。可直接作用于胃粘膜, 能增加胃粘膜血流量, 促进胃粘膜内粘液成分的生成。用于治疗胃溃疡的药物。

1. 一种以贝奈克酯为活性成分的固体制剂,它是以盐酸贝奈克酯与药学上可接受的辅料通过制剂技术而制成的固体制剂,包括但不限于以下剂型硬胶囊剂、普通片、冻干速溶片、薄膜衣片、肠溶片、泡腾片、口腔崩解片、颗粒剂,优选硬胶囊剂。

2. 如权利要求 1 所述的贝奈克酯固体制剂,其特征在于,制剂工艺选择干法制粒、湿法制粒或直接混合,优选干法制粒。

3. 如权利要求 1-2 所述的贝奈克酯固体制剂,其特征在于,所述各个组方中的贝奈克酯的规格为每单位剂量 200mg。

4. 如权利要求 1-3 所述的贝奈克酯固体制剂,其特征在于,其药学上可接受的辅料可以是填充剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂和矫味剂。

5. 如权利要求 1-4 所述的贝奈克酯固体制剂,其特征在于,填充剂包括但不限于乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇、山梨醇、硫酸钙、葡萄糖酸钙、磷酸氢钙、磷酸钙、碳酸钙、碳酸氢钙、淀粉、羧甲基淀粉、预胶化淀粉、微晶纤维素、羟丙基纤维素,优选乳糖和微晶纤维素。

6. 如权利要求 1-5 所述的贝奈克酯固体制剂,其特征在于,粘合剂包括但不限于羟丙纤维素、明胶、糊精、麦芽糖糊精、蔗糖、阿拉伯胶、聚乙烯吡咯烷酮、甲基纤维素、羧甲基纤维素、乙基纤维素、聚乙烯醇、聚乙二醇类或者淀粉。

7. 如权利要求 1-6 所述的贝奈克酯固体制剂,其特征在于,崩解剂包括但不限于预胶化淀粉、微晶纤维素、海藻酸、纯木制纤维素、羧甲基淀粉钠、瓜耳胶、交联聚乙烯吡咯烷酮、甲基纤维素、交联羧甲基纤维素钠、低取代羟丙基纤维素或者泡腾崩解剂,优选微晶纤维素。

8. 如权利要求 1-7 所述的贝奈克酯固体制剂,其特征在于,润滑剂包括但不限于硬脂酸、硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸锌、胶态二氧化硅、硬脂酰富马酸钠、滑石粉、单硬脂酸甘油酯、聚乙二醇 4000、聚乙二醇 6000、聚乙二醇 8000、苯甲酸钠、己二酸、富马酸、硼酸、亮氨酸、氯化钠、月桂醇硫酸钠或者月桂醇硫酸镁,优选胶态二氧化硅和硬脂酸。

9. 根据权利要求 1-8 所述的以盐酸贝奈克酯为活性成分的固体制剂,在制备用于治疗胃溃疡药物中的用途。

## 一种以贝奈克酯为活性成分的固体制剂

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种以盐酸贝奈克酯为活性成分的固体制剂,属于医药技术领域。

### 背景技术

[0002] 胃溃疡是我国人群中常见病、多发病之一。作为消化性溃疡中的常见类型,胃溃疡的地理分布大致有北方向南方升高趋势,且好发于气候变化较大的冬春两季。此外,男性发病率明显高于女性,可能与吸烟、生活及饮食不规律、工作及外界压力以及精神心理因素密切相关。近年来,胃溃疡的发病率开始呈下降趋势,然而其仍属消化系统疾病中最常见的疾病之一。其发生主要与胃十二指肠黏膜的损害因素和黏膜自身防御修复因素之间失平衡有关。幽门螺杆菌 (*H. pylori*) 感染、非甾体抗炎药 (NSAID, 如阿司匹林)、胃酸分泌异常是引起溃疡的常见病因。典型的溃疡疼痛具有长期性、周期性和节律性的特点。其中,胃溃疡多好发于在胃角和胃窦小弯,多见于老年男性患者,其发病与季节变化有一定关系。

[0003] 胃腔内,胃酸和胃蛋白酶是胃液中重要的消化物质。胃酸为强酸性物质,具有较强的侵蚀性;胃蛋白酶具有水解蛋白质的作用,可破坏胃壁上的蛋白质,然而,在这些侵蚀因素的存在下,胃肠道仍能抵抗而维持黏膜的完整性及自身的功能,其主要是因为胃、十二指肠黏膜还具有一系列防御和修复机制。我们将胃酸及胃蛋白酶的有害侵蚀性称之为损伤机制,而将胃肠道自身具有的防御和修复机制称之为保护机制。目前认为,正常人的胃十二指肠黏膜的保护机制,足以抵抗胃酸及胃蛋白酶的侵蚀。但是,当某些因素损害了保护机制中的某个环节就可能发生胃酸及蛋白酶侵蚀自身黏膜而导致溃疡的形成。当过度胃酸分泌远远超过黏膜的防御和修复作用也可能导致溃疡发生。近年的研究已经表明,幽门螺杆菌和非甾体抗炎药是损害胃肠保护机制导致溃疡发病的最常见病因,胃酸在溃疡形成中起关键作用。此外,药物,应激,激素也可导致溃疡的产生,各种心理因素及不良的饮食生活习惯可诱发溃疡的出现。

[0004] 贝奈克酯为增强防御因子型抗溃疡药,具有明显保护胃粘膜细胞的作用,主要通过增加胃粘膜血流量,增加粘液中高分子糖蛋白的含量,增强防御功能,来显示较强的抗溃疡作用。

### 发明内容

[0005] 本发明的目的是提供一种崩解快、吸收迅速,能有效提高药物的生物利用度和血药浓度,同时改善口味、服用方便、副作用少的贝奈克酯固体制剂。

[0006] 所述的口服固体用制剂是以贝奈克酯与药学上可接受的辅料通过制剂技术而制成的口服硬胶囊、普通片、冻干速溶片、薄膜衣片、肠溶片、颗粒剂、口腔崩解片、泡腾片,优选硬胶囊剂。

[0007] 所述制剂技术包括但不限于干法制粒、湿法制粒和粉末直接混合灌装胶囊等,优选干法制粒灌装胶囊。

[0008] 本发明提供的贝奈克酯固体制剂,含有贝奈克酯活性成份和适合制成固体制剂的

药物辅料，其中贝奈克酯的重量百分比为 10 — 90%，辅料的重量百分比为 10 — 90%。所述的贝奈克酯固体制剂每片优选含有吡非尼酮 200mg。

[0009] 贝奈克酯的规格为每单位剂量 200mg；药学上可接受的辅料可以是填充剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂、矫味剂（必要的话）和包衣剂。

[0010] 贝奈克酯的药学上可接受的填充剂，其中包括但不限于乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇、山梨醇、硫酸钙、葡萄糖酸钙、磷酸氢钙、磷酸钙、碳酸钙、碳酸氢钙、淀粉、羧甲基淀粉、预胶化淀粉或者微晶纤维素，优选乳糖和微晶纤维素。

[0011] 贝奈克酯的药学上可接受的粘合剂，其中包括但不限于淀粉、明胶糊精、麦芽糖糊精、蔗糖、阿拉伯胶、聚乙烯吡咯烷酮、各种粘度甲基纤维素、低粘度羧甲基纤维素、各种粘度乙基纤维素、各种粘度聚乙烯醇、聚乙二醇 6000 或者 50mpa • S 以下羟丙纤维素。

[0012] 贝奈克酯的药学上可接受的崩解剂，其中包括但不限于预胶化淀粉、微晶纤维素、海藻酸、纯木制纤维素、羧甲基淀粉钠、瓜耳豆胶、交联聚乙烯吡咯烷酮、甲基纤维素或者交联羧甲基纤维素钠，优选微晶纤维素。

[0013] 贝奈克酯的药学上可接受的润滑剂，其中包括但不限于硬脂酸、硬脂酸镁、硬脂酸钙、滑石粉、单硬脂酸甘油酯、聚乙二醇 4000、聚乙二醇 6000、聚乙二醇 8000、苯甲酸钠、己二酸、富马酸、硼酸、氯化钠、月桂醇硫酸钠或者月桂醇硫酸镁，优选胶态二氧化硅和硬脂酸。

具体实施方式：

[0014] 以下实施案例用于解释本发明，但并不局限于此。

[0015] 实施例 1

[0016] 以如下重量配比的原料制成 1000 粒贝奈克酯胶囊。

[0017]

原辅料	用量
[0018]	
贝奈克酯	200g
无水乳糖	15g
微晶纤维素	50g
胶态二氧化硅	3g
硬脂酸	3g

[0019] 制备工艺：

[0020] 1. 盐酸贝奈克酯原料药粉碎过 80 目筛，备用；

[0021] 2. 取盐酸贝奈克酯与无水乳糖、微晶纤维素、胶态二氧化硅充分混合均匀；

[0022] 3. 以干法制粒机干法制粒，24 目整粒；

[0023] 4. 加入硬脂酸充分混合均匀，灌装，即得。

[0024] 实施例 2

[0025] 以如下重量配比的原料制成 1000 粒贝奈克酯胶囊。

[0026]

原辅料	用量
贝奈克酯	200g
无水乳糖	15g
微晶纤维素	50g
胶态二氧化硅	3g
硬脂酸	3g

[0027] 制备工艺：

[0028] 1. 盐酸贝奈克酯原料药粉碎过 80 目筛，备用；

[0029] 2. 取盐酸贝奈克酯与无水乳糖、微晶纤维素、胶态二氧化硅充分混合均匀；

[0030] 3. 加入硬脂酸充分混合均匀，灌装，即得。

[0031] 实施例 3

[0032] 以如下重量配比的原料制成 1000 粒贝奈克酯胶囊。

[0033]

原辅料	用量
贝奈克酯	200g
无水乳糖	15g
微晶纤维素	50g
胶态二氧化硅	3g
硬脂酸	3g

[0034]

[0035] 制备工艺：

[0036] 1. 盐酸贝奈克酯原料药粉碎过 80 目筛，备用；

[0037] 2. 取盐酸贝奈克酯与无水乳糖、微晶纤维素、胶态二氧化硅充分混合均匀；

[0038] 3. 以无水乙醇制粒、干燥，24 目整粒；

[0039] 4. 加入硬脂酸充分混合均匀，灌装，即得。

[0040] 实施例 4

[0041] 以如下重量配比的原料制成 1000 粒贝奈克酯颗粒剂。

[0042]

原辅料	用量
贝奈克酯	200g
无水乳糖	15g
微晶纤维素	50g
胶态二氧化硅	3g
硬脂酸	3g

- [0043] 制备工艺：
- [0044] 1. 盐酸贝奈克酯原料药粉碎过 80 目筛，备用；
- [0045] 2. 取盐酸贝奈克酯与无水乳糖、微晶纤维素、胶态二氧化硅充分混合均匀；
- [0046] 3. 以无水乙醇制粒、干燥，24 目整粒；
- [0047] 4. 加入硬脂酸充分混合均匀，灌装，即得。
- [0048] 实施例 5：贝奈克酯胶囊对胃溃疡的治疗作用
- [0049] 1. 实验造模：
- [0050] 30 只大鼠造模前禁食给水 24h，罩内乙醚麻醉 + 烧杯棉球鼻部追加麻醉，碘酒、酒精常规消毒，剑突下腹正中切中 2 ～ 2.5cm，分离腹壁肌层，剪开腹膜，将胃轻拉到腹外，在胃腹侧面，胃体部与幽门窦交界处，将微量注射器平刺入浆膜下 0.4 ～ 0.5mm，注入 10 冰醋酸 0.1mL，形成丘疹，将胃送回，缝合腹壁肌层、皮肤。
- [0051] 2. 实验方法：
- [0052] 30 只大鼠随机分为 3 组：空白模型组，替普瑞酮胶囊组，贝奈克酯胶囊(实施例 1) 组。造模后第 3 天开始给药，各组均按 3mL/(100g\*d) 灌胃，空白模型组给等体积生理盐水，各组均每天 2 次，共 4 周。造模 3d( 给药前 )、17d( 给药 14d )、31d( 给药 28d ) 分 3 批处死大鼠，沿腹中线剪开腹腔，取出胃，沿胃大弯剪开，用冰生理盐水冲洗干净。将胃黏膜展平于平板上，用游标卡尺测量溃疡的最大长径和垂直的最大宽径。溃疡指数 (uI) 用游标卡尺测出溃疡的最长径和最宽径，相乘计算出溃疡面积作为溃疡指数，溃疡面积：S=1/4×DL×DS×Π，式中 DL 指溃疡长径，DS 指溃疡短径，Π 取 3.14。
- [0053] 3. 实验结果：
- [0054] 从结果可看出各给药组均能有效的减小溃疡面积，其中以贝奈克酯胶囊抗溃疡的作用最为显著。
- [0055] 各组大鼠溃疡指数 (mm<sup>2</sup>) 及溃疡抑制率的比较 ( $\bar{x} \pm s$ , n=10)
- [0056]

组别	剂量 (mg/kg)	给药前	给药14d	给药28d	溃疡抑制率 (%)
空白模型组	—	5.98±0.65	5.78±0.42	4.88±0.33	—
替普瑞酮胶囊	10.28	5.87±0.53	3.10±0.19	1.52±0.10	68.85
贝奈克酯胶囊	41.12	5.81±0.59	2.01±0.31	0.88±0.25	81.97