

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 35/78

A61K 33/06

A61K 9/16 A61P 1/04

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 95113913.4

[45] 授权公告日 2001 年 1 月 24 日

[11] 授权公告号 CN 1060944C

[22] 申请日 1995.11.13 [24] 颁证日 2000.11.25

[21] 申请号 95113913.4

[73] 专利权人 营口市第二制药厂

地址 115001 辽宁省营口市老边区崔家

[72] 发明人 潘英宏 陈刚 孙景刚

肖来成 赵长会

[56] 参考文献

<< 中华人民共和国药典 >> 1995 年第二部 1995.

9.1 中华人民共和国卫生部药典委员会编, 化学工业出版社出版

审查员 张伟波

[74] 专利代理机构 沈阳杰克专利事务所

代理人 杨光

权利要求书 1 页 说明书 8 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 复方铝酸铋颗粒及制备工艺

[57] 摘要

一种主要用于治疗胃溃疡和十二指肠溃疡的复方铝酸铋颗粒,其配方主要包括 铝酸铋、碳酸氢钠、重质碳酸镁、甘草浸膏、弗朗鼠李皮、茴香粉、乙醇或水,经过过筛、混合、湿润制剂、干燥、整粒、包装等工艺制成,是一种中和胃酸及收敛药,可结合中和胃内 H⁺ 而提高胃液的 pH,从而减少其向胃粘膜内扩散,可缓解溃疡疼痛,并具有促进溃疡愈合的功效,还可降低胃蛋白酶的活性,可用于治疗消化性溃疡,而且易服用,易吸收。

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

权 利 要 求 书

1. 一种复方铝酸铋颗粒,其特征在于包括有如下成份:即每含铝酸铋 200g,还含有碳酸氢钠 100—300g、重质碳酸镁 300—500g、甘草浸膏 200—400g、弗朗鼠李皮 15—35g、茴香粉 1—20g、乙醇或水 100—1500g。

2. 根据权利要求 1 所述的复方铝酸铋颗粒,其特征在于每含 200 克铝酸铋及相应上述组份,还含有羟丙基纤维素 0.5—150g。

3. 一种制造权利要求 1 所述复合铝酸铋颗粒的工艺,其特征在于依次经过下述步骤:

①取铝酸铋过 120 目—160 目筛网,备用,剩余主辅料铝酸铋、重质碳酸镁、碳酸氢钠、甘草浸膏、弗朗鼠李皮、茴香粉过 100—140 目筛备用,

②按配方混合 10—35 分钟,

③用乙醇或水当湿润剂,用 14—20 目筛制剂,干燥温度为 50—80℃,时间为 2—4 小时,干燥后的原料用 10—16 目筛整粒,

④称量、化验、包装。

4. 一种制造权利要求 2 所述的复方铝酸铋颗粒的工艺,其特征在于依次经过下述步骤:

①取铝酸铋过 120 目—160 目筛网,备用,剩余主辅料铝酸铋、重质碳酸镁、碳酸氢钠、甘草浸膏、弗朗鼠李皮、茴香粉、羟丙基纤维素过 100—140 目筛备用,

②按配方混合 10—35 分钟,

③用乙醇或水当湿润剂,用 14—20 目筛制剂,干燥温度为 50—80℃,时间为 2—4 小时,干燥后的原料用 10—16 目筛整粒,

④称量、化验、包装。

说明书

复方铝酸铋颗粒及制备工艺

本发明涉及一种治疗胃溃疡和十二指肠溃疡等胃病的复方铝酸铋颗粒及工艺。

目前,治疗胃溃疡、十二指肠溃疡的药物中存在着治疗速度慢、疼痛感持续时间较长的缺点,而且愈合率较低,一般能达到60%左右。

本发明的目的是提供一种溃疡愈合率高、疼痛感迅速缓解、治疗速度快的复方铝酸铋颗粒及工艺。

本发明的目的是这样实现的:消化性溃疡的发病机制是与胃粘膜损害因素和保护因素失衡有关,任何原因导致损害因素增强或保护因素削弱均可引起溃疡的发生,损害因素中胃酸和胃蛋白酶是主要因素,因此,降低胃酸和胃蛋白酶的活性是削弱损害因素的有效措施,复方铝酸铋是一种中和胃酸及收敛药,可结合中和胃内 H^+ 而提高胃液的PH,降低胃蛋白酶的活性,可用于治疗消化性溃疡。

复方铝酸铋颗粒的配方包括有如下成份:

即每含铝酸铋200g,还含有碳酸氢钠100—300g、重质碳酸镁300—500g、甘草浸膏200—400g、弗朗鼠李皮15—35g、茴香粉1—20g、乙醇或水100—1500g。

制造上述复方铝酸铋颗粒的工艺依次经过下述步骤:

- ①取铝酸铋过120目—160目筛网,备用,剩余主辅料铝酸铋、重质碳酸镁、碳酸氢钠、甘草浸膏、弗朗鼠李皮、茴香粉过100—140目筛备用,
- ②按配方混合10—35分钟,

③用乙醇或水当湿润剂，用14-20目筛制剂，干燥温度为50-80℃，时间为2-4小时，干燥后的原料用10-16目筛整粒，

④称量、化验、包装。

上述的复方铝酸铋颗粒的配方每含200克铝酸铋及相应上述组份，还可含有羟丙基纤维素0.5-150g。

制造上述复方铝酸铋颗粒的配方依次经过下述步骤：

①取铝酸铋过120目-160目筛网，备用，剩余主辅料铝酸铋、重质碳酸镁、碳酸氢钠、甘草浸膏、弗朗鼠李皮、茴香粉、羟丙基纤维素过100-140目筛备用，

②按配方混合10-35分钟，

③用乙醇或水当湿润剂，用14-20目筛制剂，干燥温度为50-80℃，时间为2-4小时，干燥后的原料用10-16目筛整粒，

④称量、化验、包装。

本发明主要用于治疗胃溃疡和十二指肠溃疡、慢性浅表性胃炎、胃酸过多、十二指肠球炎，复方铝酸铋是一种中和胃酸及收敛药，可结合中和胃内H⁺而提高胃液的PH，从而减少其向胃粘膜内扩散，可缓解溃疡疼痛，并具有促进溃疡愈合的功效，还可降低胃蛋白酶的活性，可用于治疗消化性溃疡。本发明为颗粒剂，其中成份中羟丙基纤维素可使药物5分钟即可崩解，促进药物释放，提高药物在人体内的生物利用度，提高药物溶出度，加快药物崩解速度，而且对人体无害，大分子纤维素可增加药效，因此相对片剂具有进入胃部后崩解迅速的优点，且药效较快，经国内主要医院进行临床试验，其中十二指肠溃疡(DU)132例(其中双盲、对照各50例，

开放 32 例), 治疗组与对照组的溃疡愈合率分别为 73.2% 与 62%, 总有效率分别为 93.2% 与 86%, 疼痛消失率为 91.5% 与 84.7%, 治疗组优于对照组 ($P > 0.05$), 胃溃疡 (GU) 22 例 (均为开放组), 其溃疡愈合率为 72.7%, 总有效率为 81.8%。具体疗效分析见表 1、2、3、4、5。

表 1 两种溃疡的愈合情况(治疗组即颗粒剂组)

	十二指肠溃疡		胃溃疡	
	N = 82		N = 22	
	N	%	N	%
完全愈合(C)	35	42.7	12	54.5
基本愈合(S)	25	30.5	4	18.2
部分愈合(P)	17	20.7	2	9.1
无 效(N)	5	6.1	4	18.2
愈 合 率	73.2		72.7	
总 有 效 率	93.9		81.8	

表 2 双盲组和开放组溃疡愈合情况

	十二指肠溃疡(双盲组)				P值	开 放 组			
	治疗组		对照组			十二指肠组		胃溃疡组	
	N	%	N	%		N	%	N	%
完全愈合(C)	21	42	17	34		14	43.8	12	54.5
基本愈合(S)	15	30	14	28		10	31.2	4	18.2
部分愈合(P)	9	18	12	24		8	25	2	9.1
无 效(N)	5	10	7	14		0		4	18.2
愈 合 率		72		62	>0.05		75		72.7
总有效率		90		86	>0.05		100		81.8

表 1 资料显示, 复方铝酸铋颗粒剂治疗 DU(开放组 + 双盲组) 的愈合率和总有效率分别为 73.2% 和 93.9%, GU 的愈合率和总有效率分别为 72.7% 和 81.8%。表 2 显示双盲组中治疗组和对照组 DU 的愈合率和总有效率, 治疗组为 72% 和 90%, 对照组为 62% 和 86%, 治疗组优于对照组, P 值 > 0.05。资料同时说明双盲分组中治疗组的结果与开放组相似, 统计学无差异 (P > 0.05)。

表 3 各组病人治疗前后疼痛症状的变化

		十二指肠溃疡(双盲组)				开 放 组			
		治疗组		对照组		十二指肠溃疡组		胃溃疡组	
		N = 50		N = 50					
		治前	治后	治前	治后	治前	治后	治前	治后
疼 痛 症 状	无(0)	3	46	4	43	2	27	3	19
	轻(I)	12	3	13	5	5	5	4	3
	中(II)	23	1	29	2	16	0	12	0
	重(III)	12	0	4	0	9	0	3	0
治疗前后比较P值		<0.01		<0.01		<0.01		<0.01	
组间比较P值		>0.05				>0.05			

表 4 各组病人治疗前后消化道症状的变化

		十二指肠溃疡(双盲组)				开 放 组			
		治疗组		对照组		十二指肠溃疡组		胃溃疡组	
		N = 50		N = 50					
		治前	治后	治前	治后	治前	治后	治前	治后
其它 消化 道 症 状	反 酸	30	1	34	3	19	0	10	1
	烧 心	26	1	27	0	11	0	12	1
	暖 心	26	3	22	2	15	2	14	1
	恶 心	14	0	13	0	10	2	12	0
	腹 胀	28	4	20	3	17	4	13	3
	食 欲 低	8	1	8	1	7	1	6	0
	触 痛	30	1	23	1	21	2	17	1
治疗前后比较P值		<0.01		<0.01		<0.01		<0.01	
组间比较P值		>0.05				>0.05			

表 3、表 4 资料表明各组在治疗后疼痛症状和消化道症状均有明显缓解, 双盲组中治疗组在治疗后疼痛消失率为 91.5%, 对照组为 84.7%, 治疗组略优于对照组, P 值>0.05, 两组中少数仍有疼痛的病人多为 1 级, 无 3 级疼痛者。其它消化道症状治疗后亦有明显改变, 双盲组中治疗组和对照组症状消失率均为 93.2%。开放组中 DU 组消化道症状消失率 89%, GU 组消化道症状消失率为 88.5%。

表 5 服药后治疗组和对照组疼痛消失时间的比较

	治 疗 组		对 照 组	
	N = 47		N = 46	
	N	%	N	%
<3天	9	19.1	4	8.7
>3天<一周	16	34.0	14	30.4
>1周<2周	15	32.0	18	39.1
>2周<4周	3	6.4	3	6.5
未消失	4	8.5	7	15.3

表 5 的资料说明治疗组与对照组比较不仅是疼痛消失率方面前者优于后者 (91.5%与 84.7%), 而且疼痛消失时间方面也是治疗组较对照组更迅速, 两组 3 天内疼痛消失率分别为 19.1%与 8.7%(P 值>0.05), 一周内疼痛消失率分别为 53.1%与 39.1%(P 值>0.05), 二周内疼痛消失率

其药理作用是，铝酸铋在胃及十二指肠粘膜上形成保护薄膜，碳酸氢钠、重质碳酸镁均有明显抗酸作用，与甘草浸膏、弗朗鼠李皮、茴香配成复方，可调节胃酸过多，胃肠胀气，消除大便秘结，增强胃及十二指肠粘膜屏障，使粘膜再生，促进溃疡面的愈合。动物药效学试验表明，本品能显著减轻大鼠实验性胃炎的发生，对大鼠应激性和幽门结扎性胃溃疡有明显防治作用，并具有中和胃酸的作用，但对调节胃液分泌没有明显影响，本发明具有杀灭幽门螺杆菌（HP）作用，从根本上清除溃疡病根；可以作为防止溃疡病复发用药，因其通过临床试验证明对病人血液、心脏、肝脏、肾脏等组织功能均无不良影响；可以作为预防反流性食管炎用药；本发明是疗效确切的中、西结合药物，此外由于是粒剂还易于服用，易于吸收。

典型病例：

31岁的张凤鸣经协和医院胃镜检查显示：十二指肠大弯溃疡 $1 \times 0.8 \text{ cm}^2$ ，周围充血、水肿、糜烂。服用本发明颗粒剂一个月，症状消失。

42岁的女患者王志杰患有十二指肠球部溃疡20余年，曾服用“法莫替丁”、“奥克”等药物治疗溃疡及肢痛等症状反复发作。95年1月份又出现严重的上肢疼痛，胃镜检查见十二指肠球部大弯有 0.4×0.2 、 $0.6 \times 0.8 \text{ cm}^2$ 两个溃疡，诊断为十二指肠球多发溃疡活动期，给予口服本发明复方铝酸铋颗粒剂，每日三次，每次2包，三周后疼痛状完全消失，四周复查胃镜2个溃疡均已愈合。

沈阳市农垦局干部李某患胃溃疡23年，胃镜检查示幽门管前壁近幽门处见直径约 $0.5 \times 0.5 \text{ cm}^2$ ，溃疡较深，周堤隆起，明显充血、水肿，

曾服用过胃舒平、170胃药片、泰胃美、法莫替丁等均无疗效，在辽宁省人民医院消化科医生指导下服用复方铝酸铋颗粒10天后症状消失，继续服药六周，复查胃镜溃疡全无。

下面详细叙述本发明的技术解决方案。

成份	实施例1	实施例2	实施例3	实施例4	实施例5
铝酸铋	200g	200g	200g	200g	200g
碳酸氢钠	100g	300g	150g	200g	280g
重质碳酸镁	300g	500g	400g	450g	480g
甘草浸膏	200g	400g	280g	320g	380g
朗鼠李皮	15g	35g	18g	23g	33g
茴香粉	1g	20g	2g	5g	18g
乙醇或水	100g	1500g	150g	230g	1450g
羟丙基纤维			0.5g	20g	150g

实施例1、2的制造依次经过下述步骤：

①取铝酸铋过120目-160目筛网，备用，剩余主辅料铝酸铋、重质碳酸镁、碳酸氢钠、甘草浸膏、弗朗鼠李皮、茴香粉过100-140目筛备用，

②按配方混合10-35分钟，

③用乙醇或水当湿润剂，用14-20目筛制剂，干燥温度为50-80℃，时间为2-4小时，干燥后的原料用10-16目筛整粒，

④称量、化验、包装。

实施例3、4、5的制造依次经过下述步骤：

①取铝酸铋过120目-160目筛网，备用，剩余主辅料铝酸

秘、重质碳酸镁、碳酸氢钠、甘草浸膏、弗朗鼠李皮、茴香粉、羟丙基纤维素过100-140目筛备用，

②按配方混合10-35分钟，

③用乙醇或水当湿润剂，用14-20目筛制剂，干燥温度为50-80℃，时间为2-4小时，干燥后的原料用10-16目筛整粒，

④称量、化验、包装。