



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101590031 B

(45) 授权公告日 2011. 10. 12

(21) 申请号 200910147709. 3 *A61K 9/48* (2006. 01)

(22) 申请日 2009. 06. 17 *A61K 9/08* (2006. 01)

(66) 本国优先权数据 审查员 赵菁

200810110894. 4 2008. 06. 17 CN

(73) 专利权人 浙江爱生药业有限公司

地址 310018 浙江省杭州市经济技术开发区
二号大街 8 号

(72) 发明人 邓金明 吴海英 张平一

(74) 专利代理机构 北京中恒高博知识产权代理
有限公司 11249

代理人 夏晏平

(51) Int. Cl.

A61K 31/192 (2006. 01)

A61P 1/04 (2006. 01)

A61K 9/16 (2006. 01)

权利要求书 2 页 说明书 19 页

(54) 发明名称

磺化去氢松香酸二钠组合物的制备方法

(57) 摘要

本发明公开了磺化去氢松香酸二钠、其组合物、制备方法及其在防治胃酸过多型消化性溃疡和胃肠道炎症疾病药物中的应用。CN00818150.0 公开的专利申请认为磺基脱氢松香酸单钠盐比二钠盐更有优势,但没有进一步公开试验情况、数据结论,至于二钠盐的药理作用、临床应用情况值得进一步研究。本发明通过对单钠盐与二钠盐的体外制酸效果比较,在人工胃液、人工肠液中溶出度比较及对治疗胃溃疡、急性胃炎及慢性胃炎急性发作的临床有效性比较,结果表明在治疗胃溃疡、急性胃炎及慢性胃炎急性发作时磺化去氢松香酸二钠具有制酸能力更强,在胃内和肠内的溶出速度更快、用其制成的药物疗效更高、见效更快的有益效果。

1. 一种用于防治胃酸过多型胃肠道炎症和消化性溃疡的磺化去氢松香酸二钠组合物的颗粒、胶囊、溶液剂的制备方法,其特征在于,包括如下步骤:

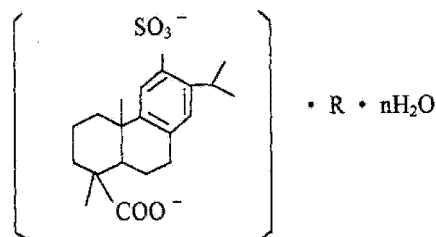
1.1 将磺化去氢松香酸二钠、乳糖、阿司帕坦分别粉碎,过 100 目筛;

1.2.1 颗粒剂制备:取处方量的磺化去氢松香酸二钠、乳糖、阿司帕坦细粉混合均匀,用 30-95%乙醇或 5-10%聚维酮(PVP)乙醇溶液,做粘合剂制备软材,过 12 目筛制粒,于 60°C 以下干燥;干颗粒过 12 目筛整粒;分装入袋;

1.2.2 胶囊剂制备:取处方量的磺化去氢松香酸二钠、乳糖、阿司帕坦细粉混合均匀,用水或 30-95%乙醇或 5-10%聚维酮(PVP)乙醇溶液,做粘合剂制备软材,过 12 目筛制粒,于 60°C 以下干燥;加氧化硅助流剂拌匀,进行装胶囊,包装即得;

1.2.3 溶液剂制备:取处方量的磺化去氢松香酸二钠、乳糖、阿司帕坦加纯化水溶解,溶液过滤,灌装,灭菌即得;

所述磺化去氢松香酸二钠的分子结构式为:



其中, $R = 2Na$ $n = 0$, 所述磺化去氢松香酸二钠的制备方法如下:

(1) 松香酸制备:

取金黄色的 310 树脂即松香钙脂 5kg, 敲碎, 置于装有搅拌器、回流冷凝管的三口瓶内, 加入 3L 乙酸乙酯和 600ml 盐酸, 调节 pH 值 3 ~ 4, 搅拌下加热回流, 反应 1 小时, 停止搅拌后稍静置, 使不溶物沉降完全, 趁热倾出上清液, 该上清液放置析晶, 过滤, 滤饼用乙酸乙酯洗涤, 合并洗液和滤液, 浓缩回收乙酸乙酯后继续放置结晶, 析晶滤出, 再用乙酸乙酯洗涤, 干燥结晶, 得到松香酸粗品;

(2) 去氢松香酸的制备:

取松香酸 1500g, 置于装有搅拌器、回流冷凝器的三口瓶内, 加入 5% 的钯炭 30g, 加热并搅拌, 温度维持在 250 度左右, 反应 1 小时; 反应物放冷, 加入乙醇 1.5L, 加热, 搅拌回流, 使反应物全部溶解, 趁热过滤, 滤液放置结晶, 钯炭回收, 析晶过滤, 母液稍浓缩, 回收乙醇, 继续放置结晶, 收集结晶, 得去氢松香酸;

(3) 磺化去氢松香酸的制备:

取浓硫酸 1000ml, 置装有搅拌器的三口瓶内, 用冰盐水浴冷却至 $-8 \sim -10^{\circ}\text{C}$, 搅拌下缓慢加入 200g 研磨过的去氢松香酸细粉, 继续搅拌反应 1 小时, 搅拌下将反应液缓慢倾入 4000ml 冰水中, 析出大量白色沉淀, 过滤, 滤饼用冷水洗至滤液呈云雾状, 取出滤饼, 用 2000ml 水, 加热溶解, 加入 30g 活性炭, 吸附上层油物, 回流 20 分钟, 趁热过滤, 滤液放置结晶, 过滤, 母液浓缩至原体积的一半, 继续放置结晶, 收集结晶, 自然风干, 得磺化去氢松香酸;

(4) 磺化去氢松香酸二钠的制备:

取磺化去氢松香酸 180g 置于三口瓶中, 加水 900ml, 搅拌成悬浮液, 加入 33.2g NaOH, 搅

拌反应 30 分钟,调节并控制 pH 值至 9,在 105℃干燥 6 小时,得磺化去氢松香酸二钠粗品;

(5) 成品精制:

取 111g 磺化去氢松香酸二钠粗品,加 150ml 水,加热回流溶解,加 5g 活性炭并继续回流,趁热过滤,放置析晶,过滤,母液浓缩析晶,对析晶重复上述操作 1 次,收集结晶,自然风干 2 天,以 105℃干燥 6 小时,得磺化去氢松香酸二钠成品,密封保存。

磺化去氢松香酸二钠组合物的制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及磺化去氢松香酸二钠,尤其是涉及磺化去氢松香酸二钠、其组合物、制备方法及其在防治胃酸过多型消化性溃疡和胃肠道炎症疾病药物中的应用。

背景技术

[0002] 化合物磺化去氢松香酸早在三十年代即已报道,为制备纯去氢松香酸的中间体;七十年代报道其衍生物可用作去污剂,但作为药物,特别是用于胃肠道疾病的预防或治疗的药物研究却是非常罕见。

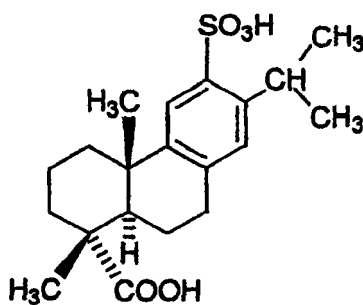
[0003] 消化道疾病是常见多发病之一,其中以溃疡病最为常见,总发病率约占世界人口的 10 ~ 20%。胃肠道疾病包括:消化道溃疡、胃炎、肠道疾病(此处指炎症性肠道疾病)。

[0004] 消化道溃疡、胃炎与胃酸过多、胃蛋白酶活性异常、化学损伤及精神紧张等有关,幽门螺旋杆菌的感染也起着十分重要的作用。该类疾病发生率高,病程长,不易根治,且治疗费用高。临床上常采用酸中和剂如碳酸钙、氢氧化铝、组织胺受体阻断剂如雷尼替丁等、质子泵抑制剂如奥美拉唑、溃疡面保护剂如硫糖铝、生胃酮、金属双钠盐等,幽门螺旋杆菌抑制剂如各种抗厌氧菌药物,或上述药物的二联、三联疗法。然而,传统消化道溃疡的治疗药物如抗酸剂使用过多则易引起胃酸的过少,从而明显影响胃蛋白酶的消化活性,引起消化不良;且 pH 值过高又可引起继发性胃酸分泌过多;溃疡面保护剂如生胃酮具有类肾上腺皮质激素的作用,故可引起水钠储留,出现水肿、血压升高、低血钾等症。各种抗生素虽然在体外对幽门螺旋杆菌都具有较强的抑制作用,但临床上即使与质子泵类药物联合使用效果也不十分理想。这是因为一方面大多数抗生素在胃酸环境中不稳定,在胃粘膜表面很难达到有效的治疗浓度;另一方面易产生耐药性。因此,广泛推荐的二联、三联疗法也很难根除幽门螺旋杆菌的感染,且易复发。而一旦复发,则更会加速消化道癌变等其它疾病的发生。因此,继续研究开发新型消化道溃疡药物十分必要。

[0005] 1982 年美国专利局公开了田边制药株式会社的专利申请文件 US4529602A,其中公开了磺化去氢松香酸单钠盐与二钠盐具有相同预防和治疗消化性溃疡的效果,并进一步指出磺基脱氢松香酸的单钠盐比二钠盐更有优势,因前者更不易吸湿和更稳定。相继有磺化去氢松香酸单钠盐药物即磺化去氢松香酸钠颗粒(盖爽)上市,用于预防和治疗消化性溃疡,然而在其使用说明书中明确指出胃溃疡活动期宜与胃酸抑制剂合用,因为磺化去氢松香酸单钠盐在水中呈弱酸性,在治疗胃酸过多型消化性溃疡时必需与胃酸抑制剂如法莫替丁,雷尼替丁等联合用药才能起到有效的治疗作用。因此对胃酸过多型消化性溃疡并不是目前最优选药物。

[0006] 2003 年 4 月 30 日中国专利局公开了田边制药株式会社的专利申请文件,发明名称为“预防或治疗炎症性肠道疾病的药物”(申请号 00818150.0),在权利要求 1 中提出了该药物含有作为有效成分的化合物结构式:

[0007]



[0008] 或其药学上可接受的盐。在权利要求 2 中对权利要求 1 作了限定：在药学上可接受的盐是磺基脱氢松香酸单钠盐。在说明书中指出，药学上可接受的盐中优选的盐是钠盐，尤其是单钠盐，并进一步指出磺基脱氢松香酸的单钠盐比二钠盐更有优势，因前者更不易吸湿和更稳定。

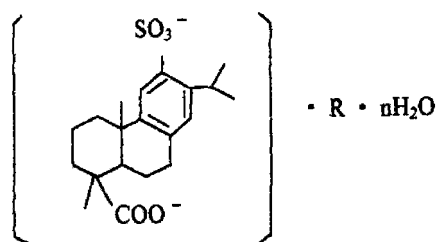
[0009] 由此可知，上述申请保护范围很宽，在治疗炎症类肠道疾病时，凡是具有磺化去氢松香酸的盐类都是属于其保护范围，但是如此宽广的保护范围中，能得到说明书支持的仅是磺基脱氢松香酸单钠盐，至于磺基脱氢松香酸的其它盐类没有得到说明书的支持，它们的药理作用、临床应用情况如何，还值得进一步研究。

发明内容

[0010] 本发明要解决的第一个技术问题是提供一种磺化去氢松香酸二钠在医疗上的应用，具有疗效高、见效快、安全性高的特点。

[0011] 为解决上述技术问题，本发明采用如下的技术方案：一种磺化去氢松香酸二钠在制备用于防治胃酸过多型胃肠道炎症和消化性溃疡药物中的应用；所述磺化去氢松香酸二钠的分子结构式为：

[0012]



[0013] 其中， $R = 2Na$ $n = 0$

[0014] 进一步地，所述的胃酸过多型的胃肠道炎和消化性溃疡包括胃溃疡、十二指肠溃疡、急慢性胃炎、肠炎或慢性胃炎急性发作；采用口服或非口服给药，口服给药的制剂形式有片剂、胶囊、散剂、颗粒剂、乳剂、溶液剂、糖浆剂剂型，在各剂型中加入药学上可接受的相应的辅料及佐剂。

[0015] 本发明要解决的第二个技术问题是提供一种疗效高、见效快的防治胃肠道炎症的磺化去氢松香酸二钠组合物。

[0016] 为解决上述技术问题,本发明采用如下的技术方案:将磺化去氢松香酸二钠应用在医药上用于防治胃溃疡、急性胃炎、慢性胃炎急性发作的一种组合物。

[0017] 实现本发明的具体技术方案如下:

[0018] 一种用于治疗胃肠炎的磺化去氢松香酸二钠组合物,包含下列重量份数的原料:

[0019] 磺化去氢松香酸二钠 50 份,乳糖 30-50 份,阿司帕坦 4-9 份。

[0020] 进一步地,根据剂型的要求加入药学上可接受的粘合剂、矫味剂、稀释剂,磺化去氢松香酸二钠可制成如下剂型:颗粒剂、片剂、散剂、乳剂、胶囊、溶液剂、糖浆剂。

[0021] 本发明要解决的第三个技术问题是提供一种用于治疗胃肠炎的磺化去氢松香酸二钠组合物的颗粒、胶囊和溶液剂的制备方法,其步骤如下:

[0022] (1) 各组分的重量配比为:

[0023] 磺化去氢松香酸二钠 500g

[0024] 乳糖 300-500g

[0025] 阿司帕坦 40-90g

[0026] (2) 将磺化去氢松香酸二钠、乳糖、阿司帕坦分别粉碎,过 100 目筛;

[0027] (3-1) 取处方量的磺化去氢松香酸二钠、乳糖、阿司帕坦细粉混合均匀,用 10% 聚维酮 (PVP) 乙醇溶液或水或 30-95% 乙醇或 5-10% PVP 乙醇溶液,做粘合剂制备软材,过 12 目筛制粒,于 60℃ 以下干燥,干颗粒过 12 目筛整粒,分装入袋;

[0028] (3-2) 胶囊剂制备:取处方量的磺化去氢松香酸二钠、乳糖、阿司帕坦细粉混合均匀,用 10% 聚维酮 (PVP) 乙醇溶液或水或 30-95% 乙醇或 5-10% PVP 乙醇溶液,做粘合剂制备软材,过 12 目筛制粒,于 60℃ 以下干燥;加氧化硅助流剂拌匀,进行装胶囊,包装即得。

[0029] (3-3) 溶液剂制备:取处方量的磺化去氢松香酸二钠、乳糖、阿司帕坦加纯化水溶解,溶液过滤,灌封,灭菌即得。

[0030] 作为上述第三个技术方案的进一步改进,原料中的磺化去氢松香酸二钠的制备方法如下:

[0031] (1) 松香酸制备

[0032] 取金黄色的 310 树脂即松香钙脂 5kg,敲碎,置于、装有搅拌器、回流冷凝管的三口瓶内。加入 3L 乙酸乙酯和 600ml 盐酸,调节 pH 值 3 ~ 4,搅拌下加热回流,反应 1 小时,停止搅拌后稍静置,使不溶物沉降完全,趁热倾出上清液,该上清液放置析晶,过滤,滤饼用乙酸乙酯洗涤,合并洗液和滤液,浓缩回收乙酸乙酯后继续放置结晶,析晶滤出,再用乙酸乙酯洗涤,干燥结晶,得到松香酸粗品;

[0033] (2) 去氢松香酸的制备

[0034] 取松香酸 1500g,置于装有搅拌器、回流冷凝器的三口瓶内,加入 5% 的钡炭 30g,加热并搅拌,温度维持在 250 度左右,反应 1 小时;反应物放冷,加入乙醇 1.5L,加热,搅拌回流,使反应物全部溶解,趁热过滤,滤液放置结晶,钡炭回收,析晶过滤,母液稍浓缩,回收乙醇,继续放置结晶,收集结晶,得去氢松香酸;

[0035] (3) 磺化去氢松香酸的制备

[0036] 取浓硫酸 1000ml,置装有搅拌器的三口瓶内,用冰盐水浴冷却至 -8 ~ -10℃,搅拌下缓慢加入 200g 研磨过的去氢松香酸细粉,继续搅拌反应 1 小时,搅拌下将反应液缓慢倾入 4000ml 冰水中,析出大量白色沉淀,过滤,滤饼用冷水洗至滤液呈云雾状,取出滤饼,用

2000ml 水,加热溶解,加入 30g 活性炭,吸附上层油物,回流 20 分钟,趁热过滤,滤液放置结晶,过滤,母液浓缩至原体积的一半,继续放置结晶,收集结晶,自然风干,得磺化去氢松香酸;

[0037] (4) 磺化去氢松香酸二钠的制备

[0038] 取磺化去氢松香酸 180g 置于三口瓶中,加水 900ml,搅拌成悬浮液,加入 33.2gNaOH,搅拌反应 30 分钟,调节并控制 pH 值至 9,在 105℃干燥 6 小时,得磺化去氢松香酸二钠粗品;

[0039] (5) 成品精制

[0040] 取 111g 磺化去氢松香酸二钠粗品,加 150ml 水,加热回流溶解,加 5g 活性炭并继续回流,趁热过滤,放置析晶,过滤,母液浓缩析晶,对析晶重复上述操作 1 次,收集结晶,自然风干 2 天,以 105℃干燥 6 小时,得磺化去氢松香酸二钠成品,密封保存。

[0041] 本发明药物受光、温度、湿度的影响

[0042] 本发明药物在强光 (4500Lux) 照射 10 天后,其外观、溶化性、粒度、有关物质、含量均符合规定,表现稳定,表明本发明药物对光表现稳定。

[0043] 本发明药物于 60℃条件下 10 天后,其外观、溶化性、粒度、有关物质、含量均符合规定,表现稳定,表明本发明药物对热表现稳定。

[0044] 本发明药物于 92.5%的湿度条件下 10 天后,其外观、溶化性、粒度、有关物质、含量均符合规定,表现稳定,表明本发明药物对湿度表现稳定。

[0045] 本发明药物磺化去氢松香酸二钠组合物和磺化去氢松香酸单钠颗粒组合物体外制酸效果比较

[0046] 一、目的:

[0047] 比较磺化去氢松香酸二钠颗粒和磺化去氢松香酸单钠颗粒的酸碱度和消耗人工胃液 (0.1mol/L 盐酸) 的量,以此确定二者用于胃酸过多所致的胃溃疡时的制酸能力。

[0048] 二、方法:

[0049] 测定磺化去氢松香酸二钠颗粒和磺化去氢松香酸单钠颗粒的原始 pH 值,再逐次加入等量 0.1mol/L 的盐酸混匀后测定 pH 值。

[0050] 1、样品

[0051] 磺化去氢松香酸二钠颗粒:浙江爱生药业有限公司 2.0g/袋 (含磺化去氢松香酸二钠 1.0g),一次一袋,一日两次;

[0052] 磺化去氢松香酸单钠颗粒:田边制药株氏会社 1.5g/袋 (含磺化去氢松香酸单钠 1.0g),一次一袋,一日两次。

[0053] 2、制备

[0054] 磺化去氢松香酸二钠颗粒 2 袋加新沸冷蒸馏水 40ml 溶解 (1#3.9934g, 2#4.0777g);

[0055] 磺化去氢松香酸单钠颗粒 2 袋加新沸冷蒸馏水 40ml 溶解 (3#3.0009g, 4#3.0252g);

[0056] 0.1mol/L 盐酸:取浓盐酸 9ml 加蒸馏水稀释至 1000ml 即得。

[0057] 3、仪器校正

[0058] 仪器型号:pHS-3C 型酸度计

[0059] 环境温度 :26℃

[0060] 标准缓冲液 :邻苯二甲酸氢钾标准缓冲液 (pH4.00)

[0061] 磷酸盐标准缓冲液 (pH6.86)

[0062] 三、结果 (见表 1)

[0063] 表 1 磺化去氢松香酸单钠和磺化去氢松香酸二钠对人工胃液酸度的影响

[0064]

序号	加入 0.1N 盐 酸量 (ml)	1#		2#		3#		4#	
		pH 值	pH 变化值	pH 值	pH 变化值	pH 值	pH 变化值	pH 值	pH 变化值
1	0	6.26		6.25		5.20		5.19	
2	1	6.14	0.12	6.15	0.10	4.99	0.21	5.01	0.18
3	2	6.03	0.11	6.07	0.08	4.61	0.38	4.62	0.39
4	4	5.88	0.15	5.92	0.15	3.09	1.52	3.22	1.40
5	6	5.79	0.09	5.82	0.10	2.32	0.77	2.35	0.87
6	11	5.52	0.27	5.59	0.23	1.94	0.38	1.95	0.40
7	21	5.48	0.04	5.56	0.03	/		/	
8	31	4.73	0.75	4.80	0.76	/		/	
9	41	2.69	2.04	2.78	2.02	/		/	
10	51	2.00	0.69	2.04	0.74	/		/	
11	56	1.85	0.15	1.88	0.16	/		/	

[0065] 磺化去氢松香酸二钠颗粒在 0.1mol/L 盐酸加入量为 31ml 至 41ml 之间、磺化去氢松香酸单钠颗粒在 0.1mol/L 盐酸加入量为 2ml 至 4ml 之间 pH 值有一个突变,说明其存在一个中和反应的终点。于是再次进行试验,以少量多次滴加的方法来测定 0.1mol/L 盐酸加入量与 pH 值之间的关系,最终确定其精确的反应终点。

[0066] 以磺化去氢松香酸二钠和单钠盐分别进行对人工胃液酸度的影响试验

[0067] 方法同上。

[0068] 样品:

[0069] 磺化去氢松香酸二钠颗粒 1#4.0838g 2#3.9987g

[0070] 磺化去氢松香酸单钠颗粒 3#3.0099g 4#3.0131g

[0071] 结果见表 2、表 3。

[0072] 表 2 磺化去氢松香酸二钠对人工胃液酸度的影响

[0073]

序号	每次加 0.1N 盐酸量 (ml)	累计加入盐 酸量 (ml)	1#		2#	
			pH 值	pH 变化值	pH 值	pH 变化值
1	0	0	6.19		6.17	
2	25.0	25.0	5.33	0.86	5.31	0.86
3	5.0	30.0	4.93	0.40	4.86	0.45
4	1.0	31.0	4.76	0.17	4.69	0.17
5	0.20	31.20	4.74	0.02	4.67	0.02
6	0.20	31.40	4.70	0.04	4.61	0.06
7	0.20	31.60	4.63	0.07	4.56	0.05
8	0.20	31.80	4.61	0.02	4.54	0.02
9	0.20	32.00	4.58	0.03	4.50	0.04
10	0.20	32.20	4.54	0.04	4.46	0.04
11	0.50	32.70	4.43	0.11	4.35	0.11
12	0.50	33.20	4.33	0.10	4.24	0.11
13	0.50	33.70	4.22	0.11	4.11	0.13
14	0.50	34.20	4.09	0.13	3.98	0.13
15	0.50	34.70	3.95	0.14	3.83	0.15
16	0.50	35.20	3.80	0.15	3.70	0.13
17	0.50	35.70	3.67	0.13	3.55	0.15
18	0.50	36.20	3.53	0.14	3.45	0.10
19	0.50	36.70	3.40	0.13	3.33	0.12
20	0.50	37.20	3.29	0.11	3.22	0.11
21	0.50	37.70	3.17	0.12	3.11	0.11
22	0.50	38.20	3.06	0.11	3.02	0.09
23	0.50	38.70	2.97	0.09	2.93	0.09
24	0.50	39.20	2.87	0.10	2.86	0.07
25	0.50	39.70	2.84	0.03	2.89	-0.03
26	0.50	40.20	2.85	-0.01	2.83	0.06

[0074]

27	0.50	40.70	2.78	0.07	2.77	0.06
----	------	-------	------	------	------	------

[0075] 表 3 磺化去氢松香酸单钠对人工胃液酸度的影响

[0076]

序号	每次加 0.1N 盐酸量 (ml)	累计加入 盐酸量 ml	3#		4#	
			pH 值	pH 变化值	pH 值	pH 变化值
1	0	0	5.07		5.00	
2	2.0	2	4.59	0.48	4.52	0.48
3	0.25	2.25	4.44	0.15	4.39	0.13
4	0.25	2.50	4.31	0.13	4.27	0.12
5	0.50	3.00	4.01	0.30	3.95	0.32
6	0.50	3.50	3.54	0.47	3.48	0.47
7	0.50	4.00	3.01	0.53	2.92	0.56
8	0.25	4.25	2.81	0.20	2.73	0.19
9	0.25	4.50	2.67	0.14	2.60	0.13
10	0.25	4.75	2.57	0.10	2.50	0.10
11	0.25	5.00	2.49	0.08	2.42	0.08
12	0.25	5.25	2.43	0.06	2.36	0.06
13	0.25	5.50	2.37	0.06	2.31	0.05
14	0.25	5.75	2.33	0.04	2.27	0.04
15	0.25	6.00	2.29	0.04	2.24	0.03
16	0.25	6.25	2.26	0.03	2.21	0.03
17	0.25	6.50	2.23	0.03		

[0077] 从表 3 分析,对于磺化去氢松香酸单钠颗粒溶液,当累计加入的盐酸量达到 3.00 ~ 4.25ml 时,pH 值开始发生急剧下降,最大 pH 值下降达到 0.53,当达到 4.75ml 时,pH 值下降趋于平缓,因此,可以判定终点应在 4.25ml 左右,此时溶液 pH 值为 2.73 ~ 2.80。

[0078] 从表 2 分析,对磺化去氢松香酸二钠颗粒溶液,在加入盐酸的整个过程中,并未出现 pH 值的急剧下降点,各点测得的 pH 值最大下降值不超过 0.15,因此,证明磺化去氢松香酸二钠颗粒溶液具有较强的缓冲能力。当 pH 值达到磺化去氢松香酸单钠颗粒溶液终点的 2.73 ~ 2.80 时,所消耗的人工胃液达 40.70ml,相当于后者的 9.57 倍(约 10 倍)。

[0079] 因此,磺化去氢松香酸二钠颗粒较磺化去氢松香酸单钠颗粒,具有更加明显的制酸能力。

[0080] 四、结论：

[0081] 磺化去氢松香酸单钠颗粒溶液中和人工胃液的终点为 pH 值 2.73 ~ 2.80, 消耗人工胃液为 4.25ml, 但磺化去氢松香酸二钠颗粒溶液在中和人工胃液的过程中, 没有出现明显的终点, 当其 pH 值达到磺化去氢松香酸单钠溶液的终点 pH 值时, 所消耗的人工胃液达 40.70ml, 约 10 倍于磺化去氢松香酸单钠颗粒溶液所消耗的人工胃液量。因此, 磺化去氢松香酸二钠颗粒较磺化去氢松香酸单钠颗粒, 具有更加明显的制酸能力。

[0082] 五、讨论：

[0083] a) 在制备样品溶液时, 磺化去氢松香酸二钠颗粒较易溶解于水, 磺化去氢松香酸单钠颗粒较难溶于水; 磺化去氢松香酸二钠颗粒溶液呈透明状液体, 磺化去氢松香酸单钠颗粒溶液呈乳白色混悬液。

[0084] b) 磺化去氢松香酸二钠颗粒溶液 pH 值 6.2, 磺化去氢松香酸单钠颗粒溶液 pH 值 5.0, 前者比后者 pH 值高约 1.2, 前者呈近中性, 后者呈弱酸性。因此, 在制酸力方面, 磺化去氢松香酸二钠颗粒比磺化去氢松香酸单钠颗粒具有先天的优势, 当 pH 值达到磺化去氢松香酸单钠颗粒溶液本身的 pH 值时, 磺化去氢松香酸二钠颗粒溶液可消耗人工胃液 30ml 左右, 相当于磺化去氢松香酸单钠颗粒中和胃酸达到终点时消耗的人工胃液量的 7 倍。

[0085] c) 磺化去氢松香酸二钠颗粒在中和酸的整个过程中 pH 值变化趋势是平缓的, 对胃作用较温和; 而磺化去氢松香酸单钠颗粒在中和胃酸过程中, 其中和胃酸量仅 4ml 左右, 溶液很快呈强酸性环境。

[0086] d) 正常胃液 pH 值为 0.9 ~ 1.8, 当 pH 值为 3.5 ~ 7.0 时为低酸。正常空腹 12 小时后胃液量为 30 ~ 50ml, 如果大于 100ml 则为胃液增多。依卡贝特二钠颗粒每次服用量可以中和人工胃液约 40ml, 使其 pH 值达到 2.8 左右, 对于胃酸过多患者, 则基本可以维持其在 12 小时保持正常的胃酸环境, 因此, 在治疗时, 不必要再同时加用其他制酸药。

[0087] 综上所述, 磺化去氢松香酸二钠颗粒比磺化去氢松香酸单钠颗粒能更好地中和胃酸, 从而保护胃组织, 用于胃酸过多引起的胃炎、胃溃疡, 必将发挥更加优异的临床疗效。

[0088] 本发明药物磺化去氢松香酸二钠颗粒组合物和磺化去氢松香酸单钠颗粒组合物溶出度比较

[0089] 一、磺化去氢松香酸单钠盐和二钠盐在人工胃液中的溶出度测定

[0090] 1. 溶出介质: 人工胃液 (稀盐酸 16.4ml 加水约 800ml, 胃蛋白酶 10g 摇匀后, 加水稀释成 1000ml, 即得。)

[0091] 2. 其他条件: 900ml, 浆法, 50 转 / 分钟, 37.0 °C, 751GW 分光光度计检测波长 270nm。

[0092] 3. 对照: 磺化去氢松香酸二钠 11.5mg 加人工胃液定溶至 10ml, 再加 0.1mol/L 的 NaOH 至 50ml。

[0093] 4. 样品:

[0094] A: 磺化去氢松香酸单钠颗粒 (1.5g / 袋, 含磺化去氢松香酸单钠 1.0g)。

[0095] 取 20ml 过滤取续滤液 5ml, 加 0.1mol/L 的 NaOH 定溶至 25ml。

[0096] B: 磺化去氢松香酸二钠颗粒 (2.0g / 袋, 含磺化去氢松香酸二钠 1.0g)。

[0097] 取 20ml 过滤取续滤液 5ml, 加 0.1mol/L 的 NaOH 定溶至 25ml。

[0098] 5、试验结果: 见下表 4, 表 5

[0099] 表 4 磺化去氢松香酸单钠颗粒在人工胃液溶出度 (%)

[0100]

编号	1#	2#	3#	4#	5#	6#	平均值	标准偏差	调整数	累计溶出度 %
样品量 g	1.5349	1.5297	1.5248	1.535	1.5331	1.5373	1.5325	0.0045		
5min	57.5	58.3	55.3	53.1	58	53	55.867	2.4221		55.87
10min	74.1	74.2	67.5	68.2	74.7	68.7	71.233	3.4233	1.242	72.47
20min	93.9	95.6	87.4	90.2	93.4	88	91.417	3.3731	2.824	94.24
30min	95.7	95.5	92.5	93.3	95.3	90.7	93.833	2.0146	4.856	98.69
45min	95.3	95	95.3	95.2	94.9	91.7	94.567	1.4137	6.941	101.51
60min	95.3	94.9	95.7	93.9	94.9	91.3	94.333	1.6021	9.043	103.38

[0101] 表 5 磺化去氢松香酸二钠颗粒在人工胃液溶出度 (%)

[0102]

编号	1#	2#	3#	4#	5#	6#	平均值	标准偏差	调整数	累计溶出度
样品量 g	2.0252	2.0164	2.0335	2.0366	2.0093	1.9794	2.0167	0.021		
5min	94.2	96.4	93	94	95	98.4	95.167	1.949		95.17
10min	96.2	97.8	97.2	95.2	96	95	96.233	1.0985	2.115	98.35
20min	95.4	95.6	95.4	94.4	96.2	94.6	95.267	0.6653	4.253	99.52
30min	93.4	94.8	95	93.2	94.6	94.2	94.2	0.7483	6.37	100.57

[0103]

45min	92.8	92.4	95.4	92.4	93.6	92	93.1	1.2506	8.464	101.56
60min	92.4	92.2	99	91	91.4	91.4	92.9	3.0351	10.53	103.43

[0104] 由上表可以看出,磺化去氢松香酸单钠颗粒在人工胃液中 5mins 溶出 55.8%, 10mins 溶出 72.5%, 20mins 溶出 94.2%, 30mins 溶出 98.7%, 45mins 完全溶出, 其溶出过程比较缓慢。而磺化去氢松香酸二钠颗粒人工胃液中 5mins 即溶出 95.2%, 10mins 溶出 98.3%, 20mins 完全溶出, 其溶出过程非常迅速, 5mins 内即有绝大部分溶质溶出, 因此其在胃内发挥疗效迅速。

[0105] 二、磺化去氢松香酸单钠盐和二钠盐在人工肠液中的溶出度测定

[0106] 1、溶出介质:人工肠液(磷酸二氢钾 6.8g,加水 500ml 使溶解,用 0.4%的 NaOH 调 pH 至 6.8;另取胰酶 10g,加水适量使溶解;将两液混合后,加水稀释成 1000ml,即得。)

[0107] 2、其他条件:900ml,桨法,50 转/分钟,37.0℃,751GW 分光光度计检测波长 270nm。

[0108] 3、对照:磺化去氢松香酸二钠 11.3mg 加人工肠液定溶至 10ml,再加 0.1mol/L 的 NaOH 至 50ml。

[0109] 4、样品:

[0110] A:磺化去氢松香酸单钠颗粒(1.5g/袋,含磺化去氢松香酸单钠 1.0g)。

[0111] 取 20ml 过滤取续滤液 5ml,加 0.1mol/L 的 NaOH 定溶至 25ml。

[0112] B:磺化去氢松香酸二钠颗粒(2.0g/袋,含磺化去氢松香酸二钠 1.0g)。

[0113] 取 20ml 过滤取续滤液 5ml,加 0.1mol/L 的 NaOH 定溶至 25ml。

[0114] 5、试验结果:结果见下表 6、表 7

[0115] 表 6 磺化去氢松香酸单钠颗粒在人工肠液中溶出度(%)

[0116]

编号	1#	2#	3#	4#	5#	6#	平均值	标准偏差	调整数	累计溶出度
样品量 g	1.5161	1.5122	1.5249	1.5315	1.53	1.516	1.5218	0.0081		
5min	78.7	82.6	74.9	78.7	77.2	74.6	77.783	2.9553		77.78
10min	87.4	88.3	89.8	87.5	89.9	91.6	89.083	1.6412	1.729	90.81
20min	90.7	90.6	92.8	92.1	90.4	91.9	91.417	0.9827	3.708	95.12
30min	93.4	96	93.7	94.5	97.8	89.7	94.183	2.736	5.74	99.92
45min	92.3	94.5	96	94	94.1	86.4	92.883	3.3891	7.833	100.72
60min	95.7	93.7	93.7	90.7	90.7	91.2	92.617	2.0595	9.897	102.51

[0117] 表 7 磺化去氢松香酸二钠颗粒在人工肠液中溶出度 (%)

[0118]

编号	1#	2#	3#	4#	5#	6#	平均值	标准偏差	调整数	累计溶出度
样品量 g	1.9655	1.9465	2.0159	2.0327	2.017	2.0366	2.0024	0.0373		
5min	95.4	93.8	90.2	85.8	88.4	92	90.933	3.5387		90.93
10min	95.8	95.2	94.2	85.4	88.8	93.8	92.2	4.155	2.021	94.22
20min	95.2	93.2	91.2	87.8	88.4	92.4	91.367	2.8521	4.07	95.44
30min	94	92	92	85.6	86.2	92.8	90.433	3.592	6.1	96.53
45min	94	93.4	91.2	88.8	89.2	92.4	91.5	2.1606	8.11	99.61
60min	92.2	90	90.8	86.2	86.2	92.4	89.633	2.804	10.14	99.78

[0119] 由上表可以看出,磺化去氢松香酸单钠颗粒在人工肠液中 5mins 溶出 77.8%, 10mins 溶出 90.8%, 20mins 溶出 95.1%, 30mins 完全溶出,其溶出过程比较缓慢。而磺化去氢松香酸二钠颗粒人工胃液中 5mins 即溶出 90.9%, 10mins 溶出 94.2%, 45mins 完全溶出,其溶出过程非常迅速,5mins 内即有绝大部分溶质溶出,因此其在肠内发挥疗效迅速。

[0120] 三、结论与讨论:

[0121] 1、磺化去氢松香酸单钠颗粒和磺化去氢松香酸二钠颗粒在人工胃液中的溶出度试验表明,前者溶出比较缓慢,5mins 溶出 55.8%, 完全溶出需要 45mins, 后者溶出非常迅速,5mins 溶出 95.2%, 10mins 即基本完全溶出, 20mins 全部溶出。因此,磺化去氢松香酸二钠盐较单钠盐在胃内的溶出速度更快,对胃炎、胃溃疡发挥作用更迅速。

[0122] 2、磺化去氢松香酸单钠颗粒和磺化去氢松香酸二钠颗粒在人工肠液中的溶出度试验表明,前者溶出比较缓慢,5mins 溶出 77.8%, 完全溶出需要 30mins, 后者溶出非常迅速,5mins 溶出 90.9%, 45mins 全部溶出,且前者要达到后者 5mins 时的溶出度(约 91%)需要双倍的时间(10mins)。因此,磺化去氢松香酸二钠盐较单钠盐在肠内的溶出速度更快,对肠炎、肠溃疡发挥作用更迅速。

[0123] 本发明药物的药理毒理研究

[0124] 1. 主要药效学实验

[0125] 为考察本发明药物对急、慢性溃疡的预防和治疗作用,以及对胃液分泌的影响,采用无水乙醇、幽门结扎、醋酸等胃溃疡模型以及体外试验,以甲氰咪胍、雷尼替丁以及试药的磺化去氢松香酸单钠盐作为阳性对照物,设计 6.3、12.5、25.0、50.0、100.0 等系列剂量,观察和比较试药对胃粘膜的急性损伤、胃溃疡、胃蛋白酶活性以及胃液酸度(pH)、胃液总酸量等的影响,结果显示:

[0126] 预防作用观察:磺化去氢松香酸二钠在 12.5 ~ 100mg/kg 对无水乙醇致急性粘膜损伤有显著的预防作用,并且存在显著的量效反应关系,其 ED₅₀ 值为 11.7mg/kg, 50mg/kg、100mg/kg 剂量时的损伤抑制率均达 90% 以上;在 12.5 ~ 100mg/kg 对幽门结扎模型的胃蛋白酶活性有显著抑制作用,使胃液酸浓度、胃液总酸量、胃液酸性显著降低,100mg/kg 时对胃蛋白酶活性抑制率达最大为 92.0%, ED₅₀ 值为 20.8mg/kg;在 25.0 ~ 100mg/kg 对幽门结扎型胃溃疡有显著的预防作用,有显著的量效反应关系,其 ED₅₀ 值为 19.3mg/kg, 100mg/kg 时抑制率最大为 89.3%。

[0127] 治疗作用观察:采用醋酸引起的慢性胃溃疡模型,磺化去氢松香酸二钠连续灌胃给药 8d,在剂量 12.5 ~ 100.0mg/kg 对慢性胃溃疡有显著的治疗作用,并且显示出显著的量效反应关系,其 ED₅₀ 为 19.2mg/kg, 100mg/kg 时溃疡愈合率最大为 79.8%。

[0128] 体外作用的观察:磺化去氢松香酸二钠在体外 9.4 ~ 3.8 × 10⁻⁵g/ml 浓度下对胃蛋白酶活性有显著的抑制作用,高浓度下 9.4 × 10⁻⁵g/ml 最高抑制率为 75.8%。

[0129] 2. 毒理学实验

[0130] 磺化去氢松香酸二钠盐给小鼠一次灌胃给药后,7d 内动物无一死亡,其最大给药量为 8000mg/kg,约相当于临床拟用量的约 240 倍(以 60kg 人每日 2000mg 计)。

[0131] 磺化去氢松香酸二钠给小鼠一次腹腔给药后,依剂量大小动物表现为活动减少、后肢僵直、易惊、抽搐而死,大体解剖肉眼观察未见明显异常。死亡时间在 20min ~ 12h 内,腹腔注射 $LD_{50} = 378.0\text{mg/kg}$,约相当于临床拟用量的 114 倍。

[0132] 3. 一般药理学研究

[0133] 采用小鼠及家犬对磺化去氢松香酸二钠的一般药理作用进行观察,包括精神神经系统、呼吸系统及心血管系统,其结果如下:

[0134] 通过小鼠口服磺化去氢松香酸二钠系列剂量,观察试药对动物精神神经系统的影响。采用小鼠口服 35mg/kg、70mg/kg、140mg/kg 磺化去氢松香酸二钠时,在一定的时间内观察小鼠一般行为。观察结果无流涎、肌颤及瞳孔变化等现象出现,也未见异常姿势、步态等;各剂量组与空白对照组比较,自主活动未出现显著性变化。

[0135] 采用麻醉家犬口服磺化去氢松香酸二钠系列剂量,观察试药对动物呼吸系统及心血管系统的影响。家犬口服磺化去氢松香酸二钠 7.5mg/kg、15.0mg/kg、30.0mg/kg 各剂量时,对呼吸、血压、心电连续观察 3 小时,采用自身前后对比,结果显示磺化去氢松香酸二钠口服对动物呼吸频率及深度、动脉收缩压及舒张压、心电(ECG II)图各波和心率没有显著性影响。

[0136] 结论:以上结果可以认为,磺化去氢松香酸二钠口服剂量 35mg/kg、70mg/kg、140mg/kg 对小鼠精神、神经系统无显著性影响($P > 0.05$)。磺化去氢松香酸二钠口服剂量 7.5mg/kg、15.0mg/kg、30.0mg/kg 对麻醉家犬呼吸系统和心血管系统无显著性影响($P > 0.05$)。

[0137] 本发明药磺化去氢松香酸二钠组合物和磺化去氢松香酸单钠组合物对治疗胃溃疡、急性胃类及慢性胃炎急性发作有效性的比较

[0138] 试验总体设计及方案

[0139] 本研究采用随机、平行对照、双盲、多中心研究方法,比较浙江爱生药业有限公司生产的磺化去氢松香酸二钠颗粒于 Gastrom 颗粒(日本田边制药株式会社生产)对照治疗胃溃疡、急性胃炎以及慢性胃炎急性发作的安全性及有效性。

[0140] 本试验的试验药物为磺化去氢松香酸二钠颗粒,对照药物为 Gastrom 颗粒,给药剂量:磺化去氢松香酸二钠颗粒一次 1.0g(1 袋),一日 2 次;Gastrom 颗粒为一次 1.0g(1 袋),一日 2 次,两药同时服用法莫替丁胶囊 1 周,一次 20mg(1 粒),一日 2 次,给药方法均为口服给药,胃溃疡组 6 周疗程,急性胃炎及慢性胃炎急性发作 2 周疗程。研究对象为临床和实验室检查确诊为胃溃疡、急性胃炎及慢性胃炎急性发作的患者。按照中国新药临床试验管理规范的原则进行 4 类新药的临床试验,样本量根据要求选择胃溃疡、急性胃炎及慢性胃炎急性发作的有效病例 120 对。试验时间自 2006 年 4 月至 2007 年 3 月,共 11 个月。

[0141] 病例纳入标准

[0142] 胃溃疡组:

[0143] 年龄在 18 ~ 65 岁的患者(含 18 岁、65 岁)

[0144] 经胃镜证实的单发胃溃疡;胃镜检查为 A 期的病人;溃疡大小 0.3 ~ 2CM;

- [0145] 纳入试验前一周内做过胃镜检查证实诊断的患者；
- [0146] 自愿参加本试验并在知情同意书上签字。
- [0147] 急性胃炎以及慢性或严重急性发作组；
- [0148] 年龄在 18 ~ 65 岁的患者（含 18 岁、65 岁）
- [0149] 经胃镜证实的急性胃炎以及慢性胃炎急性发作患者；
- [0150] 纳入试验前一周内做过胃镜检查证实诊断的患者；
- [0151] 自愿参加本试验并在知情同意书上签字。
- [0152] 有效性评定标准
- [0153] A :胃溃疡疗效评定标准
- [0154] 1 :对服药前后的胃镜检查结果进行比较,评定分为四级。
- [0155] I、痊愈 :瘢痕愈合 (S 期)
- [0156] II、显效 :愈合 (H 期)
- [0157] III、有效 : (溃疡总面积缩小 $> 50\%$)
- [0158] IV、无效 : (溃疡总面积缩小 $\leq 50\%$)
- [0159] 2、对服药前后的幽门螺旋杆菌检查转阴率进行统计。
- [0160] 3、临床症状的评价
- [0161] 临床痊愈 :症状、体征消失或者基本消失,症状积分减少 $n \geq 95\%$
- [0162] 显效 :症状、体征明显改善,症状积分减少 $95 > n \geq 70\%$
- [0163] 有效 :症状、体征均有好转,症状积分减少 $30\% \leq n < 70\%$
- [0164] 无效 :症状、体征均无明显改善,症状积分减少 $n < 30\%$
- [0165] 计算公式 (尼莫地平法) : $[(\text{治疗前积分} - \text{治疗后积分}) \div \text{治疗前积分}] \times 100\%$ 。
- [0166] B :胃炎疗效评价 :
- [0167] 临床痊愈 :症状、体征消失或者基本消失,症状积分减少 $n \geq 95\%$
- [0168] 显效 :症状、体征明显改善,症状积分减少 $95 > n \geq 70\%$
- [0169] 有效 :症状、体征均有好转,症状积分减少 $30\% \leq n < 70\%$
- [0170] 无效 :症状、体征均无明显改善,症状积分减少 $n < 30\%$
- [0171] 计算公式 (尼莫地平法) : $[(\text{治疗前积分} - \text{治疗后积分}) \div \text{治疗前积分}] \times 100\%$ 。
- [0172] 疗效判定
- [0173] 临床自觉症状疗效判定 :
- [0174] 总体临床自觉症状疗效是 ;A 组愈显率为 79.34%, B 组愈显率为 75.41%,
- [0175] 胃炎的临床自觉症状疗效是 ;A 组愈显率为 71.19%, B 组愈显率为 66.13%,
- [0176] 胃溃疡的临床自觉症状疗效是 ;A 组愈显率为 87.10%, B 组愈显率为 85%。
- [0177] 胃溃疡的胃镜检查疗效判定 :
- [0178] A 组愈合率为 90.3%, B 组愈合率为 86.7%。
- [0179] 胃溃疡幽门螺旋杆菌转阴率的判定 :
- [0180] A 组愈合率为 82.69%, B 组愈合率为 81.48%。
- [0181] 安全性分析 :
- [0182] 不良事件
- [0183] 本次试验共发现 6 例不良事件发生,包括 4 例不良反应,A、B 两组之间比较无统计

学意义。

[0184] 试验结论：

[0185] 经最后揭盲，A 组为试验组磺化去氢松香酸二钠，B 组为对照组磺化去氢松香酸单钠。磺化去氢松香酸二钠颗粒治疗胃溃疡、急性胃炎以及慢性胃炎急性发作安全、有效。

[0186] 特别说明：临床试验时，为了稳妥起见，磺化去氢松香酸二钠组和磺化去氢松香酸单钠组都加用了法莫替丁，法莫替丁系组胺 H₂ 受体阻滞药。对胃酸分泌具有明显的抑制作用，也可抑制胃蛋白酶的分泌，对动物实验性溃疡有一定保护作用。

[0187] 根据以上的体外制酸试验结果，磺化去氢松香酸二钠盐具有较强的中和胃酸效果，在治疗胃酸过多的胃炎、胃溃疡时，完全可以不必再服用其他制酸药，磺化去氢松香酸二钠组和磺化去氢松香酸单钠组两组都不加用其他制酸药，按要求入组有效病例 60 例，每组 30 例。

[0188] 结果如下：

[0189] 治疗组：服用依卡倍特二钠颗粒，一次 1.0g(1 袋)，一日 2 次（早饭后，睡前）。

[0190] 对照组：服用 Gastrom 颗粒，一次 1.0g(1 袋)，一日 2 次（早饭后，睡前）。

[0191] 急性胃炎以及慢性胃炎急性发作组：连续服药 2 周。

[0192] 胃溃疡组：患者连续服药 6 周。

[0193]

	胃溃疡治疗情况	
	治疗组	对照组
愈显率	86.68%	71.00%
愈合率	90.23%	76.63%
转阴率	81.96%	71.77%

[0194]

组别	愈显率	
	治疗组	对照组
胃炎	72.68%	58.00%
胃溃疡	86.68%	71.00%

[0195] 以上体外实验表明，磺化去氢松香酸二钠比单钠盐更具有优势，因为磺化去氢松香酸二钠盐在水中的溶解度更高，且溶解呈中性，增强其对胃液酸度的调节作用，促进了疗效；而单钠盐呈弱酸性，在水中、尤其是在胃液中溶解度相对较小，对胃液酸度的调节作用不明显。体内临床实验表明，不加用其他制酸药，磺化去氢松香酸二钠组的治疗效果明显优于磺化去氢松香酸单钠组。磺化去氢松香酸二钠颗粒比磺化去氢松香酸单钠颗粒能更好地中和胃酸，从而保护胃组织，用于胃酸过多引起的胃炎、胃溃疡，必将发挥更加优异的临床疗效。

[0196] 此外，磺化去氢松香酸二钠盐具有一定的吸湿性，文献报道其能形成多种水合物，但我们实测并非如此，不能得到结晶水合物，水份均是吸附水。

[0197] 本发明的磺化去氢松香酸二钠组合物作为消化道溃疡及胃炎药的应用时，可以采用口服或非口服给药，但口服给药效果较好。口服给药的形式有片剂、胶囊、散剂、颗粒剂、

乳剂等剂型。口服制剂中可加入药用辅料及佐剂如粘合剂、矫味剂、稀释剂等。

[0198] 本发明的药用剂量,一般根据患者的年龄、体重、状态和疾病的不同而改变。通常成人每天用颗粒剂 2 次(早饭后、饭前),每次 1.0g(2 袋),儿童或老年患者酌情递减。本发明无激素样作用,具有优良的抗溃疡和抗炎症性胃炎作用,对胃溃疡及胃炎具有治疗和预防功能。本发明具有以下有益效果:

[0199] (1) 磺化去氢松香酸二钠组合物在治疗消化道溃疡及胃炎药的应用时疗效高,见效快。

[0200] (2) 与磺化去氢松香酸单钠组合物比较,磺化去氢松香酸二钠组合物的制酸能力更强,能更好的中和胃酸,保护胃组织,在胃内和肠内的溶出速度更快,对胃、肠的溃疡和炎症的治疗发挥更快的作用。

具体实施方式

[0201] 现通过以下实施例对本发明的技术方案作进一步说明。

[0202] 实施例 1

[0203] 磺化去氢松香酸二钠的制备:

[0204] (1) 松香酸制备

[0205] 取金黄色的 310 树脂即松香钙脂 5kg(约 15.5mol),敲碎,置于装有搅拌器、回流冷凝管的三口瓶内,加入 3L 工业乙酸乙酯(约 30.6mol)和 600ml 盐酸,调节 pH 值 3~4,搅拌下加热回流,反应 1 小时,停止搅拌后稍静置,使不溶物沉降完全,趁热倾出上清液,该上清液放置析晶(约 2 天),过滤,滤饼用适量的乙酸乙酯洗涤,合并洗液和滤液,浓缩回收约 1L 乙酸乙酯后继续放置结晶,析晶滤出,再用工业乙酸乙酯洗涤,干燥结晶,得到松香酸粗品共 2225g(7.4mol),反应收率 47.3%;

[0206] (2) 去氢松香酸的制备

[0207] 取松香酸 1500g(5.0mol),置于装有搅拌器、回流冷凝器的三口瓶内,加入 5%的钯炭 30g(0.014mol)(原料量的 2%),加热并搅拌,温度维持在 250 度左右,反应 1 小时,反应物放冷,加入乙醇 1.5L(25.0mol),加热,搅拌回流,使反应物全部溶解,趁热过滤,滤液放置结晶,钯炭回收,析晶过滤,母液稍浓缩,回收乙醇约 400ml,继续放置结晶,收集结晶,得去氢松香酸 825g(2.8mol),收率 55.4%;

[0208] (3) 磺化去氢松香酸的制备

[0209] 取浓硫酸 1000ml(约 18.0mol),置装有搅拌器的三口瓶内,用冰盐水浴冷却至 -8~-10℃,搅拌下缓慢加入 200g(0.67mol)研磨过的去氢松香酸细粉,注意维持反应液温度在 -4~-8℃,加毕,继续搅拌反应 1 小时,搅拌下将反应液缓慢倾入 4000ml(222.2mol)冰水中,析出大量白色沉淀,过滤,滤饼用冷水(约 400ml)洗至滤液呈云雾状,取出滤饼,用 2000ml(111.1mol)水,加热溶解。加入 30g(2.5mol)活性炭,吸附上层油物,回流 20 分钟,趁热过滤,滤液放置结晶,过滤,母液浓缩至原体积的一半,继续放置结晶,收集结晶,自然风干,得磺化去氢松香酸,收率 48.4%;

[0210] (4) 磺化去氢松香酸二钠的制备

[0211] 取磺化去氢松香酸 180g(0.41mol)置于三口瓶中,加水 900ml(50mol),搅拌成悬浮液,加入 33.2g(0.83mol)NaOH,搅拌反应 30 分钟,调节并控制 pH 值至 9,终点控制以 pH

值为标准。风干样品的含水量以经验值 10% 折算, 在 105℃ 干燥 6 小时, 得磺化去氢松香酸二钠粗品, 定义控制样品含水 ≤ 7% (此含水量不影响成品的性质和形态), 样品测定水份后密封保存, 即为磺化去氢松香酸二钠成品;

[0212] (5) 成品精制

[0213] 取 111g (按干燥品折算为 100g, 约 0.24mol) 磺化去氢松香酸二钠粗品, 加 150ml (8.3mol) 水, 加热回流溶解, 加 5g (0.42mol) 活性炭并继续回流 20 分钟, 趁热过滤, 放置析晶, 过滤, 母液浓缩析晶, 对析晶重复上述操作, 收集结晶, 自然风干 2 天, 以 105℃ 干燥 6 小时, 得 71g (约 0.18mol) 磺化去氢松香酸二钠成品, 测含水量为 4.0%, 以干燥品计算, 收率 68.2%, 密封保存。

[0214] 实施例 2

[0215] 磺化去氢松香酸二钠颗粒、胶囊、溶液剂的制备:

[0216] (1) 各处方中组合的重量配比及选用的粘合剂列于表 8

[0217] 表 8 各处方中组合的重量配比及选用的粘合剂单位: 克

[0218]

原辅料	处方 1	处方 2	处方 3	处方 4	处方 5	处方 6	处方 7
磺化去氢松香酸二钠 (以无水物计算)	500	500	500	500	500	500	500
乳糖	300	400	500	400	300	400	500
阿司帕坦	70	40	70	70	40	70	90
粘合剂	10% pvp	水	30% 乙醇	70% 乙醇	95% 乙醇	10% pvp 乙醇溶液	5% pvp 乙醇溶液

[0219] (2) 将磺化去氢松香酸二钠、乳糖、阿司帕坦分别粉碎, 过 100 目筛;

[0220] (3-1) 取处方量的磺化去氢松香酸二钠、乳糖、阿司帕坦细粉混合均匀, 用 10% 聚维酮 (PVP) 乙醇溶液或水或 30-95% 乙醇或 5-10% PVP 乙醇溶液, 做粘合剂制备软材, 过 12 目筛制粒, 于 60℃ 以下干燥, 干颗粒过 12 目筛整粒, 分装入袋;

[0221] (3-2) 胶囊剂制备: 取处方量的磺化去氢松香酸二钠、乳糖、阿司帕坦细粉混合均匀, 用 10% 聚维酮 (PVP) 乙醇溶液或水或 30-95% 乙醇或 5-10% PVP 乙醇溶液, 做粘合剂制备软材, 过 12 目筛制粒, 于 60℃ 以下干燥; 加氧化硅助流剂拌匀, 进行装胶囊, 包装即得。

[0222] (3-3) 溶液剂制备: 取处方量的磺化去氢松香酸二钠、乳糖、阿司帕坦加纯化水溶解, 溶液过滤, 灌封, 灭菌即得。

[0223] 实施例 3

[0224] 用本发明药治疗胃炎, 胃溃疡的典型病例

[0225] 1. 王卫国, 男, 44 岁

[0226] 患者上腹部规律性疼痛 13 年, 进食后缓解, 烧心反酸, 食欲减退, 胃镜检查: 胃溃疡 0.3×0.45cm。经多次服用法莫替丁、氢氧化铝等中西药物效果不明显。患者多方求医, 都无疗效。后改服本发明药, 诊断: 胃溃疡。服药一个疗程, 上述症状完全消失, 已痊愈。电话随访, 至今再未复发。

[0227] 2. 陈兵, 男, 25 岁, 胃溃疡

[0228] 患者来时胃镜报告 1.5×1.0cm 溃疡, 有凹陷, 周边糜烂, 腹痛, 精神差, 经服本发明药治疗六周, 胃镜复查溃疡消失, 病人痊愈。

[0229] 3. 杨冬亚, 女, 47 岁。

[0230] 胃镜检查提示：胃底上部可见小弯侧粘膜糜烂性充血，水肿、境界不清，质脆，触之易出血。诊断为慢性胃溃疡，病理检查结论相符。昨日曾呕出暗红色血液及食物残渣，约60ml。诊见双手护腹蜷卧，面色萎黄，胃脘部持续性隐痛，时而嘈杂钝痛，得食后稍缓解，但进食不多，干呕恶心，频吐清涎，大便色黑（隐血试验+++）。中上腹偏左有局限性明显压痛，重按之可放射至胸胁部，并有欲暖气、矢气之感。用本发明药2日后血止，大便隐血试验阴性，余证均有明显改善。连服一个疗程后痊愈。

[0231] 4. 王赛英，女，36岁

[0232] 患者胃脘痛、泛酸、暖气反复发作已有5年。曾用中西药间断治疗无效。来就诊后，经X钡餐检查，诊断为胃窦部小弯侧黄豆大慢性溃疡。嗜酒，近半个月来，经常胃痛，食欲不振。患者服本发明药一个疗程后，疼痛消失。两个月后到医院复查，X钡餐透视，小弯侧龛影消失，溃疡面愈合。患者痊愈至今，电话随访，未见复发。

[0233] 5. 李峰，男，61岁

[0234] 患者腹痛，腹泻两天，门诊以急性胃肠炎住院。入院后，行胃镜检查诊断为胃溃疡，给予雷尼替丁片、庆大霉素片等药治疗，病情时好时坏，反复发作。后服用本发明药，患者服用一个疗程后，症状完全消失。两个月后，到医院复查，溃疡面愈合，痊愈，停药。电话随访，未见复发。

[0235] 6. 患者：张静，女，35岁。

[0236] 2006年11月17日就诊。患者腹部疼痛4年，近2个月加重，每于早晨胃痛如针刺，心胸部有不适感，腹部胀满，食欲差。经服用本发明药治疗一个疗程后，疼痛减轻，但仍觉腹胀。经胃镜复查，由原来的“慢性萎缩性胃炎”转变为“浅表性胃炎，后继续服药，随访患者感觉良好。

[0237] 7. 患者：刘辉，男，50岁。

[0238] 2006年11月30日初诊。有胃痛史2年，屡治少效。经胃镜检查确诊为慢性浅表性萎缩性胃炎。经服本发明药一个星期，胃痛减轻，食欲转好；服一个疗程后，胃痛止，腹胀暖气消失，自觉精神倍增，无不适感。出院后复查胃镜和活组织检查，表明慢性浅表性胃炎、萎缩性胃炎已获痊愈。