

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>

A61K 31/44

C07D401/12 A61P 1/04  
//(A61K31/44,31:20)



# [12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 94115636.2

[43] 授权公告日 2003 年 2 月 5 日

[11] 授权公告号 CN 1100536C

[22] 申请日 1994.8.31 [21] 申请号 94115636.2

[30] 优先权

[32] 1993. 8. 31 [33] JP [31] 216685/1993

[32] 1994. 3. 30 [33] JP [31] 060972/1994

[71] 专利权人 武田药品工业株式会社

地址 日本大阪市

[72] 发明人 宇田良明

[56] 参考文献

EP0248634 1987. 12. 09 A61K31/415

EP0514008 1992. 11. 19 A61K9/16

审查员 姜 晖

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 罗 宏 姜建成

权利要求书 2 页 说明书 40 页

[54] 发明名称 直肠给药组合物

[57] 摘要

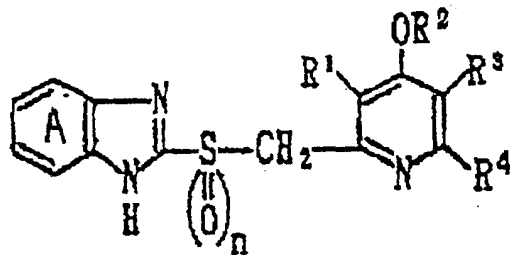
本发明涉及直肠给药组合物,该组合物包括具有抗溃疡活性的苯并咪唑化合物和 C<sub>6-20</sub> 脂肪酸盐,两者在直肠给药基质中彼此互混。本发明的直肠给药组合物可以有效地治疗胃肠溃疡,其中的活性成分具有良好的稳定性和吸收性,此外,本发明的直肠给药组合物可以在肠道内溶胀,并将其本身连接到粘膜,从而以高浓度高效率提供药物。因此,可以以低剂量和最小的副作用得到预期的治疗功效。

ISSN 1008-4274

1. 直肠给药组合物, 包括具有抗溃疡活性的苯并咪唑化合物和含有6至20个碳原子的脂肪酸盐, 两者在直肠给药基质中彼此混合。

2. 按权利要求1的组合物, 其中苯并咪唑化合物是2-[(吡啶基)-甲基亚磺酰基或-甲硫基]苯并咪唑衍生物或其盐。

3. 按权利要求1的组合物, 其中苯并咪唑化合物为下式表示的化合物或其盐:



其中环A可被任意取代,  $R^1$ 、 $R^3$ 和 $R^4$ 相同或不同, 是氢或烷基或烷氧基,  $R^2$ 是可被任意取代的烃基,  $n$ 是0或1。

4. 按权利要求1的组合物, 其中脂肪酸是含有8至16个碳原子的饱和脂肪酸, 或含有12至18个碳原子的不饱和脂肪酸。

5. 按权利要求1的组合物, 其中含有6至20个碳原子的脂肪酸盐是含有6至20个碳原子的脂肪酸碱金属或铵盐。

6. 按权利要求5的组合物, 其中碱金属盐是钠盐。

7. 按权利要求1的组合物, 其中将苯并咪唑化合物和脂肪酸盐的互混混合物分散于粘膜粘附基质中。

8. 按权利要求7的组合物, 其中粘膜粘附基质包括聚甘油脂肪酸酯和与水接触时能够产生粘性的生粘剂。

9. 按权利要求7的组合物, 其中生粘剂是丙烯酸聚合物或其盐。

10. 按权利要求1的组合物, 其中含6至20个碳原子的脂肪酸盐的量是全部组合物重量的约0.5至约30%。

11. 按权利要求3的组合物, 其中 $R^1$ 是 $C_{1-3}$ 烷基、 $R^2$ 是可被(1)卤素或(2) $C_{1-4}$ 烷氧基任意取代的 $C_{1-4}$ 烷基,  $R^3$ 和 $R^4$ 两者均为氢原子。

12. 按权利要求1的组合物, 其中苯并咪唑化合物是2-[2-[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶基]甲基亚磺酰基]苯并咪唑。

13. 按权利要求1的组合物, 其中苯并咪唑化合物是2-[2-[3-甲基-4-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶基]甲磺基]苯并咪唑。

14. 按权利要求1的组合物, 其中苯并咪唑化合物是2-[2-(3,5-二甲基-4-甲氧基吡啶基)甲基亚磺酰基]-5-甲氧基-1H-苯并咪唑。

15. 按权利要求1的组合物, 其中苯并咪唑化合物是2-[2-[4-(3-甲氧基丙氧基)-3-甲基吡啶基]甲基亚磺酰基]-1H-苯并咪唑的钠盐。

16. 按权利要求1的组合物, 其中苯并咪唑化合物是2-[2-(3,4-二甲氧基吡啶基)甲基亚磺酰基]-5-二氟甲氧基-1H-苯并咪唑。

### 直肠给药组合物

本发明涉及直肠给药组合物，它包括具有抗溃疡活性的苯并咪唑化合物。

作为胃溃疡的治疗剂和/或溃疡复发的预防剂，苯并咪唑化合物受到极大的关注，因为它们具有抗胃酸分泌及保护胃粘膜的活性。

已经报导的这种苯并咪唑化合物的直肠给药组合物有：1) 直肠栓剂，包括(i)奥美拉唑(ii)聚乙二醇类混合物或动物脂固体与十二烷基硫酸钠的混合物及(iii)水溶性碱性氨基酸(USP 5,219,870)，2) 包括奥美拉唑化合物和中性脂肪基质的栓剂形式(USP 4,738,974)，3) 栓剂，包括(i)具有抗溃疡活性的2-[ (2-吡啶基) 甲基亚磺酰基 ] 苯并咪唑化合物和(ii)酸值小于1.3及羟基数小于4.0的硬脂。但是它们均不能完全满足活性组分在组合物中的稳定性的要求。已报导了胃肠粘膜粘着基质(EP-A-514008)，但是含有这种粘膜粘着基质的直肠剂型组合物尚属未知。

本发明的主要目的是提供直肠给药的稳定组合物。

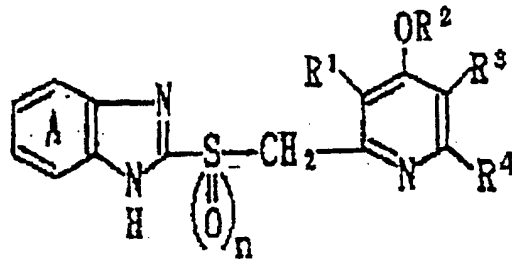
通过下列描述，本发明的这一目的及其他目的和优点对于本领域技术人员将变得显而易见。

本发明的发明者希望发现直肠给药的稳定组合物。通过研究本发明人意识到，直肠的内pH始终处于中性至弱碱性条件，即邻近pH 7.0，当药物进入直肠时，它几乎不会通过所谓的首过效应被代谢，而是以

有效的浓度在血液中被保留很长时间。因此，本发明人制备了直肠给药组合物，它利用了直肠粘膜对药物的吸收性，而且本发明人通过使用约6至12个碳原子的脂肪酸盐作稳定剂，成功地确保了在这种组合物中药物的长期稳定性。此外还发现，由于使用了这种脂肪酸盐，不仅能够使药物在该组合物中稳定，而且能够提高对药物的系统吸收。换言之，可以期望得到对药物的有效吸收和有效血液浓度以及改善的药效。

本发明提供了：

- 1) 直肠给药组合物，包括具有抗溃疡活性的苯并咪唑化合物和6至20个碳原子的脂肪酸盐，这两者在直肠给药的基质中彼此混合；
- 2) 上述1)的组合物，其中苯并咪唑化合物是2-[(吡啶基)甲基亚磺酰基或甲硫基]苯并咪唑衍生物或其盐；
- 3) 上述1)的组合物，其中苯并咪唑化合物为下式表示的化合物或其盐：



其中环A可以被任意取代， $R^1$ 、 $R^3$ 和 $R^4$ 相同或不同，为氢、烷基或烷氧基， $R^2$ 是可被任意取代的烃基， $n$ 是0或1；

- 4) 上述1)的组合物，其中脂肪酸是含有8至16个碳原子的饱

和脂肪酸或含有 12 至 18 个碳原子的不饱和脂肪酸；

5) 上述 1) 的组合物，其中含有 6 至 20 个碳原子的脂肪酸盐是脂肪酸的碱金属或铵盐；

6) 上述 5) 的组合物，其中碱金属盐是钠盐；

7) 上述 1) 的组合物，其中将苯并咪唑化合物和脂肪酸盐的互混合物分散在粘膜粘附基质 (mucosa-adherent matrix) 中；

8) 上述 7) 的组合物，其中粘膜粘附基质包括聚甘油脂肪酸酯和在与水接触时能够产生粘性的生粘剂 (viscogenic agent)；

9) 上述 7) 的组合物，其中生粘剂是丙烯酸聚合物或其盐；

10) 上述 1) 的组合物，其中含有 6 至 20 个碳原子的脂肪酸盐的量为组合物重量的约 0.5 至约 30wt% (重量)；

11) 上述 3) 的组合物，其中  $R^1$  是  $C_{1-3}$  烷基， $R^2$  是可以任选被卤素或  $C_{1-4}$  烷氧基取代的  $C_{1-4}$  烷基， $R^3$  和  $R^4$  均为氢原子；

12) 上述 1) 的组合物，其中苯并咪唑化合物是 2 - [ 2 - [ 3 - 甲基 - 4 - ( 2, 2, 2 - 三氟乙氧基 ) 吡啶基 ] 甲基亚磺酰基 ] 苯并咪唑；

13) 上述 1) 的组合物，其中苯并咪唑化合物是 2 - [ 2 - [ 3 - 甲基 - 4 - ( 2, 2, 3, 3 - 四氟丙氧基 ) 吡啶基 ] 甲硫基 ] 苯并咪唑；

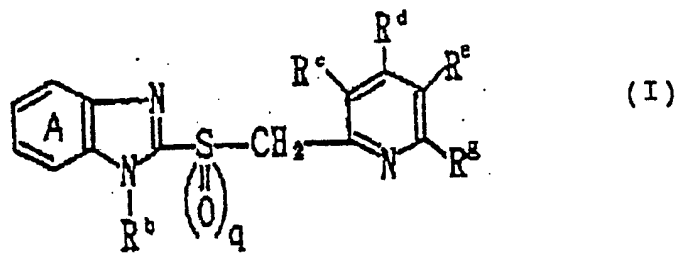
14) 上述 1) 的组合物，其中苯并咪唑化合物是 2 - [ 2 - ( 3, 5 - 二甲基 - 4 - 甲氧基吡啶基 ) 甲基亚磺酰基 ] - 5 - 甲氧基 - 1H - 苯并咪唑；

15) 上述 1) 的组合物，其中苯并咪唑化合物是 2 - [ 2 - [ 4 - ( 3 - 甲氧基丙氧基 ) - 3 - 甲基吡啶基 ] 甲基亚磺酰基 ] - 1H

—苯并咪唑的钠盐；及

16) 上述1)的组合物，其中苯并咪唑化合物是2-[2-(3,4-二甲氧基吡啶基)甲基亚磺酰基]-5-二氟甲氧基-1H-苯并咪唑。

用于本发明的具有抗溃疡活性的苯并咪唑化合物包括例如2-[ (吡啶基) 甲基亚磺酰基或甲硫基 ] 苯并咪唑衍生物及其盐。优选的是由式(I)表示的化合物：



其中环A可以被任意取代； $R^b$ 是氢、烷基、酰基、烷氧羰基、氨基甲酰基、烷基氨基甲酰基、二烷基氨基甲酰基或烷基磺酰基； $R^c$ 、 $R^e$ 和 $R^f$ 相同或不同，为氢、烷基、烷氧基或烷氧基烷氧基； $R^d$ 是氢、烷基或式 $OR^f$ 基，其中 $R^f$ 是可被任意取代的烃基，q是0或1。

这些化合物在下列文献中被述及，例如USP 4, 045, 563, USP 4, 255, 431, USP 4, 359, 465, USP 4, 472, 409, USP 4, 508, 905, JP-A-59 181277, USP 4, 628, 098, USP 4, 738, 975, USP 5, 045, 321, USP 4, 786, 505, USP 4, 853, 230, USP 4, 769, 456, USP 5, 045, 552, EP-A-295603, USP, 5, 312, 824, EP-A-166287和EP-A-519365等。

对于上式(I)，任选存在于环A上的取代基包括卤素，可被取

代的烷基、可被取代的环烷基、可被取代的链烯基、可被取代的烷氧基、氰基、羧基、烷氧羰基、烷氧羰基烷基、氨基甲酰基、氨基甲酰基烷基、羟基、羟基烷基、酰基、氨基甲酰氧基、硝基、酰氧基、芳基、芳氧基、烷硫基和烷基亚磺酰基、等等。

下面具体描述各个取代基。

卤素可以是例如氟、氯、溴或碘。优选氟和氯。最优选氟。

可被取代的烷基包括直链或支链  $C_{1-10}$  烷基（例如，甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、己基、庚基、辛基、壬基和癸基，等等）。优选直链或支链  $C_{1-6}$  烷基。更优选  $C_{1-3}$  直链或支链烷基。取代的烷基上的取代基包括卤素、硝基、氰基、羟基、羧基、脞基、胍基和氨基甲酰基，可被烷基、酰基等单或二取代的氨基，等等。

可被取代的环烷基包括  $C_{3-7}$  环烷基。这种环烷基的实例有环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基。这种环烷基各自可被例如卤素、硝基、氰基、羟基、羧基、脞基、胍基、氨基甲酰基、可被烷基、酰基等单或二取代的氨基等取代。

可被取代的链烯基包括直链或支链  $C_{2-16}$  链烯基。优选的链烯基包括烯丙基、乙烯基、2-丁烯基、2-戊烯-1-基、3-戊烯-1-基、2-己烯-1-基、3-己烯-1-基、2-甲基-2-戊烯-1-基和3-甲基-2-丁烯-1-基，等等。进一步优选的是  $C_{2-6}$  直链或支链链烯基。更优选的是  $C_{2-4}$  直链或支链链烯基。这种链烯基可以带有取代基，如卤素、硝基、氰基、脞基、胍基、可被烷基、酰基等取代的氨基，等等。

上述链烯基包括相对于双键的异构体（E-和Z-型）。



可被取代的烷氧基包括C<sub>1-10</sub>烷氧基,等等,烷氧基具体包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、异戊氧基、新戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、壬氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基等等。优选的是C<sub>1-6</sub>烷氧基。更优选的是C<sub>1-3</sub>烷氧基。这种烷氧基可以被取代,例如被卤素,硝基、脒基和胍基、被烷基、酰基等单或二取代的氨基等取代。

在上述烷基、环烷基、链烯基或烷氧基上可能作为取代基存在的卤素包括氟、溴、氯、碘等。

在优选的实例中,可以取代上述烷基、环烷基、链烯基或烷氧基的烷基氨基中,其烷基部分包括C<sub>1-6</sub>直链或支链烷基。优选的实例有甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、异戊基、正己基、异己基等等。其中特别优选C<sub>1-4</sub>直链或支链烷基。

可以取代上述烷基、环烷基、链烯基或烷氧基的酰基氨基中,酰基部分包括例如由有机羧酸衍生的酰基。优选的是C<sub>1-6</sub>链烷酰基,如甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基、异丁酰基、戊酰基、异戊酰基、新戊酰基、己酰基,等等。特别优选C<sub>1-4</sub>链烷酰基。

在上述烷基、环烷基、链烯基或烷氧基上的取代基的数目可以是1至6,优选1至3。

取代的烷基具体包括三氟甲基、三氟乙基、二氟甲基、三氟甲基、羟甲基、1-羟基乙基、2-羟基乙基、甲氧基乙基、乙氧基乙基、1-甲氧基乙基、2-甲氧基乙基、2,2-二甲氧基乙基、2,2-二乙氧基乙基和2-二乙基磷酸基乙基,等等。优选的是二氟甲基、

三氟甲基和羟甲基。更优选的是三氟甲基。

取代的环烷基具体包括2-氨基环丙-1-基、4-羟基环戊-1-基和2, 2-二氟环戊-1-基, 等等。

取代的链烯基具体包括2, 2-二氯乙烯基、3-羟基-2-丙烯-1-基、2-甲氧基乙烯基, 等等。

取代的烷氧基具体包括二氟甲氧基、三氟甲氧基、2, 2', 2'-三氟乙氧基、2-甲氧基乙氧基、4-氯苄氧基、2-(3, 4-二甲氧基苯基)乙氧基等等。优选的是二氟甲氧基。

烷氧羰基的烷氧基部分包括C<sub>1-7</sub>烷氧基(例如, 甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、异戊氧基、新戊氧基、己氧基、庚氧基, 等等)。

烷氧羰基烷基的烷氧基部分包括C<sub>1-4</sub>烷氧基(例如, 甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基, 等等), 等。烷基部分包括C<sub>1-4</sub>基团(例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基等)。具体实例有甲氧甲酰甲基、2-甲氧甲酰乙基、2-甲氧甲酰丙基、乙氧甲酰甲基、2-乙氧甲酰乙基、2-甲氧甲酰丙基、丙氧甲酰甲基、丁氧甲酰甲基等等。

氨基甲酰基烷基的烷基部分包括C<sub>1-4</sub>烷基(例如, 甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基, 等等)。

羟基烷基的烷基部分包括C<sub>1-7</sub>烷基(例如, 甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、己基、庚基等等)。

酰基和酰氧基的酰基部分分别包括C<sub>1-4</sub>链烷酰基, 如甲酰基、

乙酰基、丙酰基、丁酰基、异丁酰基等等。

芳基和芳氧基的芳基部分分别包括  $C_{6-12}$  芳基（例如苯基、萘基等）。

烷硫基或烷基亚磺酰基的烷基部分包括  $C_{1-6}$  烷基（例如，甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、己基、等等）。

取代的环A上的取代基的数目优选为1至4，更优选1至2。这些取代基在苯环上的位置可以是4-和5-位，优选5-位。

优选环A可被下列基团任意取代：i) 卤素，ii) 可被取代的烷基；iii) 可被取代的环烷基，iv) 可被取代的链烯基或v) 可被取代的烷氧基。

由  $R^b$  表示的烷基包括  $C_{1-5}$  烷基，如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基，等等。由  $R^b$  表示的酰基包括  $C_{1-4}$  酰基，如  $C_{1-4}$  链烷酰基等。由  $R^b$  表示的烷氧羰基包括具有  $C_{1-4}$  烷氧基的烷氧羰基，如甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基、异丁酰基，等等。由  $R^b$  表示的烷基氨基甲酰基和二烷基氨基甲酰基分别包括具有  $C_{1-4}$  烷基部分，如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基，等等。由  $R^b$  表示的烷基磺酰基包括具有如上所述的  $C_{1-4}$  烷基部分的基团。 $R^b$  优选为氢。

由  $R^c$ 、 $R^d$  或  $R^e$  表示的烷基包括  $C_{1-10}$  直链或支链烷基（例如，甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基，等等）。在这些烷基中，优选直链或支链  $C_{1-6}$  烷基，特别优选  $C_{1-3}$  直链或支

链烷基。

由  $R^c$ 、 $R^e$  或  $R^f$  表示的烷氧基包括  $C_{1-10}$  烷氧基（例如，甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、异戊氧基、新戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、壬氧基，等等）。优选  $C_{1-6}$  烷氧基。更优选  $C_{1-3}$  烷氧基。

由  $R^c$ 、 $R^e$  或  $R^f$  表示的烷氧基烷氧基的烷氧基部分包括  $C_{1-4}$  烷氧基（例如，甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基，等等）。

$R^c$  优选为氢、烷基或烷氧基。

$R^e$  优选为氢、烷基或烷氧基，

$R^f$  优选为氢。

由  $R^d$  表示的烷基包括  $C_{1-4}$  烷基（例如，甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基，等等）。

由  $R^r$  表示的可被任意取代的烃基的烃基部分优选为  $C_{1-13}$  烃基，如  $C_{1-6}$  直链或支链烷基（例如，甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、戊基、异戊基、己基，等等）， $C_{2-6}$  链烯基（例如乙烯基、烯丙基、2-丁烯基、甲基烯丙基、3-丁烯基、2-戊烯基、4-戊烯基、5-己烯基，等等）， $C_{2-6}$  炔基（例如乙炔基、炔丙基、2-丁炔-1-基、3-丁炔-2-基、1-戊炔-3-基、3-戊炔-1-基、4-戊炔-2-基、3-己炔-1-基，等等）， $C_{3-6}$  环烷基（例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基，等等）， $C_{3-6}$  环烯基（例如，环丁烯基、环戊烯基、环己烯基、环己二烯基，等等）， $C_{7-13}$  芳烷基（例如，苄基、1-苯乙基、2-苯乙基，等等）， $C_{6-10}$  芳基（例如，苯基、萘基，等等），等等。其中优选直链或支

链  $C_{1-6}$  烷基（例如，甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、戊基、异戊基、己基，等等）。特别优选直链或支链  $C_{1-4}$  烷基。

取代的烃基的取代基其中包括  $C_{6-10}$  芳基（例如，苯基、萘基，等等），氨基， $C_{1-6}$  烷基氨基（例如，甲氨基、乙氨基、异丙氨基，等等），二-（ $C_{1-6}$ ）烷基氨基（例如，二甲氨基、二乙氨基，等等），叠氨基，硝基，卤素（例如，氟、氯、溴和碘），羟基， $C_{1-4}$  烷氧基（例如，甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基，等等）， $C_{6-10}$  芳氧基（例如，苯氧基、萘氧基，等等）， $C_{1-6}$  烷硫基（例如，甲硫基，乙硫基、丙硫基，等等）， $C_{6-10}$  芳硫基（例如，苯硫基，萘硫基，等等），氰基、氨基甲酰基、羧基， $C_{1-4}$  烷氧羰基（例如，甲氧羰基，乙氧羰基，等等）， $C_{7-11}$  芳氧羰基（例如，苯氧羰基、1-萘氧羰基、2-萘氧羰基，等等），羧基- $C_{1-4}$  烷氧基（例如羧基甲氧基、2-羧基乙氧基，等等）， $C_{1-6}$  链烷酰基（例如，甲酰基、乙酰基、丙酰基、异丙酰基、丁酰基、戊酰基、己酰基，等等）， $C_{7-11}$  芳酰基（例如，苯甲酰基、1-萘甲酰基、2-萘甲酰基，等等）， $C_{6-10}$  芳基磺酰基（例如，苯磺酰基、1-萘磺酰基、2-萘磺酰基，等等）， $C_{1-6}$  烷基亚磺酰基（例如，甲亚磺酰基、乙亚磺酰基，等等）， $C_{6-10}$  芳基亚磺酰基（例如，苯亚磺酰基、1-萘亚磺酰基、2-萘亚磺酰基，等等）， $C_{1-6}$  烷基磺酰基（例如，甲磺酰基、乙磺酰基，等等），具有1至4个杂原子（例如N、O、S等等）的5或6元杂环基（例如，2-咪唑基、2-噁吩基、4-噻唑基、4-咪唑基、4-吡啶基、1,3,4-噻二唑-2-基，1-甲基-5-四唑基，等等），具有1至4个杂原子（例如，N、O、S）的

5 或 6 元杂环羰基（例如，2-咪喃甲酰基、2-噻吩甲酰基、烟酰基、异烟酰基，等等），具有 1 至 4 个杂原子（例如，N、O、S 等等）的 5 或 6 元杂环硫基（例如，4-吡啶硫基、2-噻啶硫基、1,3,4-噻二唑-2-基硫基，1-甲基-5-四唑基硫基，等等）。杂环硫基可以各自与苯环形成双环结构（例如，2-苯并噻唑基硫基、8-噻啉基硫基，等等）。优选的取代基是卤素（例如，氟、氯、溴和碘）、羟基和 C<sub>1-4</sub>烷氧基（例如，甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基，等等）。

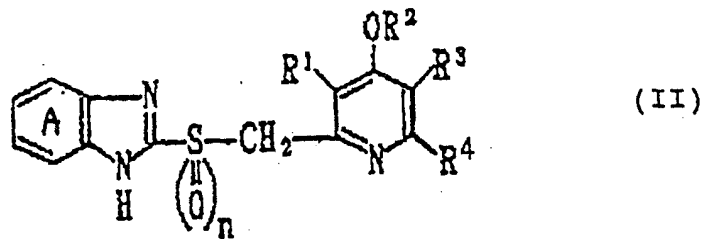
这类取代基的数目可以是 1 至 5，优选 1 至 3。

R<sup>d</sup> 优选为可被取代的烷氧基或可被取代的烷氧基烷氧基。可被取代的烷氧基包括 C<sub>1-8</sub>烷氧基（例如，甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、异戊氧基、新戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基，等等）。可被取代的烷氧基烷氧基的每个烷氧基包括 C<sub>1-4</sub>烷氧基（例如，甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基，等等）。R<sup>d</sup> 是任意卤代的 C<sub>1-8</sub>烷氧基，优选任意卤代的 C<sub>1-4</sub>烷氧基，或任意卤代的烷氧基烷氧基。任意卤代的烷氧基的优选的具体实例是 2,2,2-三氟乙氧基、2,2,3,3,3-五氟丙氧基、1-(三氟甲基)-2,2,2-三氟乙氧基、2,2,3,3-四氟丙氧基、2,2,3,3,4,4,4-七氟丁氧基、2,2,3,3,4,4,5,5-八氟戊氧基，甲氧基，等等。任意卤代的烷氧基烷氧基优选 3-甲氧基丙氧基。

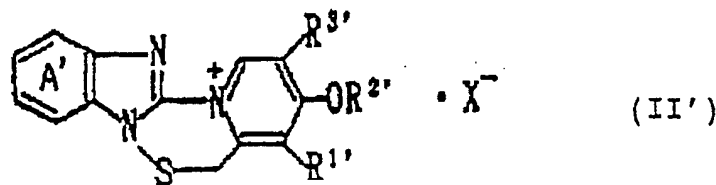
在式 (I) 化合物中，优选的化合物是下列化合物：(1) 其中环 A 未被取代或被甲氧基或三氟甲基取代；R<sup>b</sup> 是氢；R<sup>c</sup> 和 R<sup>e</sup> 相同或不

同，为氢或甲基； $R^d$ 是被氟取代的 $C_{1-5}$ 烷氧基； $R^e$ 是氢； $q$ 是0或1；(2)其中环A未被取代或被氟、甲氧基或三氟甲基取代； $R^b$ 是氢； $R^c$ 是氢或甲氧基； $R^d$ 是 $C_{3-8}$ 烷氧基； $R^e$ 和 $R^f$ 两者均为氢； $q$ 是1；及(3)其中环A未被取代或被氟、甲氧基或三氟甲基取代； $R^b$ 是氢； $R^c$ 是 $C_{1-8}$ 烷氧基； $R^d$ 是可被氟取代的 $C_{1-8}$ 烷氧基； $R^e$ 和 $R^f$ 两者均为氢； $q$ 是1。

适用于本发明的具有抗溃疡活性的苯并咪唑化合物具体包括由式(II)表示的化合物和由式(II')表示的化合物：



式(II)中环A可被任意取代； $R^1$ 、 $R^3$ 和 $R^4$ 相同或不同，是氢、烷基或烷氧基； $R^2$ 是可被任意取代的烃基； $n$ 是0或1；



式(II')中环A'可被任意取代； $R^1'$ 和 $R^3'$ 相同或不同，是氢、烷基或烷氧基； $R^2'$ 是可被任意取代的烃基； $X^-$ 是阴离子。

特别适用于本发明的具有抗溃疡活性的苯并咪唑化合物包括由式(II)表示的上述化合物。

对于上述式(II)和(II')，环A或环A'包括式(I)中环A表示的所述基团。

由 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^{1'}$ 、 $R^{3'}$ 或 $R^4$ 表示的烷基包括直链或支链 $C_{1-10}$ 烷基，如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基，等等。优选的是直链或支链 $C_{1-6}$ 烷基。特别优选的是直链或支链 $C_{1-3}$ 烷基。

由 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^{1'}$ 、 $R^{3'}$ 或 $R^4$ 表示的烷氧基包括 $C_{1-10}$ 烷氧基，如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、异戊氧基、新戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、壬氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基，等等。优选 $C_{1-6}$ 烷氧基。更优选 $C_{1-3}$ 烷氧基。

由 $R^2$ 或 $R^{2'}$ 表示的可被任意取代的烃基包括 $R^r$ 表示的所述基团。

$R^1$ 或 $R^{1'}$ 优选为 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{1-6}$ 烷氧基，更优选 $C_{1-3}$ 烷基。

$R^3$ 或 $R^{3'}$ 优选为氢或 $C_{1-6}$ 烷基，更优选氢。

$R^2$ 或 $R^{2'}$ 优选可被卤素、羟基或 $C_{1-4}$ 烷氧基任意取代的 $C_{1-4}$ 烷氧基，更优选可被卤素或 $C_{1-4}$ 烷氧基任意取代的 $C_{1-3}$ 烷基。

$R^4$ 优选氢。

由 $x^-$ 表示的阴离子包括卤化物阴离子(例如，碘离子、溴离子、氯离子，等等)，硫离子、磷酸根离子、硝酸根离子、高氯酸根离子、



四氟硼酸根离子、甲磺酸根离子、对甲苯磺酸根离子、苯磺酸根离子、氢氧根离子、有机酸羧酸根离子（例如，草酸根离子、马来酸根离子、富马酸根离子、琥珀酸根离子、柠檬酸根离子、乳酸根离子、三氟乙酸根离子、乳糖酸根离子、乙酸根离子、丙酸根离子、酒石酸根离子、乙基琥珀酸根离子，等等）。其中优选四氟硼酸根离子。

在具体实例中，用于本发明的具有抗溃疡活性的苯并咪唑化合物包括，2-[2-[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶基]甲基亚磺酰基]苯并咪唑（下文称作AG-1749或lansoprazole）、2-[2-[3-甲基-4-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶基]甲硫基]苯并咪唑（下文称作AG-1789）、2-[(2-吡啶基)甲基亚磺酰基]苯并咪唑（thimoprazole）、2-[2-(3,5-二甲基-4-甲氧基吡啶基)甲基亚磺酰基]-5-甲氧基-1H-苯并咪唑（奥美拉唑）、2-[2-[4-(3-甲氧基丙氧基)-3-甲基吡啶基]甲基亚磺酰基]-1H-苯并咪唑的钠盐（E-3810）、2-[2-(3,4-二甲氧基吡啶基)甲基亚磺酰基]-5-二甲氧基-1H-苯并咪唑（pantoprazole）、4-甲基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)-5H-吡啶并[1',2':4,5][1,2,4,]噻嗪并[2,3-a]苯并咪唑-1,3-二磺四氟硼酸盐，等等。

用于本发明的具有抗溃疡活性的苯并咪唑化合物可以通过在公开的文献（日本和欧洲公开专利和美国专利）中所述的方法或与其类似的任何方法来制备。

具有抗溃疡活性的苯并咪唑化合物可以药理学上可接受的盐形式使用。药理学上可接受的盐包括与无机碱的盐，与有机碱的盐和与碱

性氨基酸的盐。在上述无机碱中有碱金属（例如，钠、钾，等等）和碱土金属（例如，钙、镁，等等），有机碱可以是三甲胺、三乙胺、吡啶、甲基吡啶、N，N-二苄基乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、三羟甲基氨基甲烷、二环己胺，等等。碱性氨基酸可以是精氨酸、赖氨酸，等等。

这些盐可以通过自身已知的制备方法制备，例如EP-A-295603和USP 4,738,974中描述的方法或与其类似的任意方法。

用于本发明的苯并咪唑化合物具有有效的抗胃酸分泌活性，保护胃粘膜活性，抗溃疡活性及低毒性，因此它们可用于治疗哺乳动物（例如，小鼠、鼠、兔、狗、猫和人）的胃溃疡。

用于本发明的含有6至20个碳原子的脂肪酸盐的脂肪酸包括含有6至20个碳原子的饱和或不饱和脂肪酸，如己酸、辛酸、perargogic acid癸酸、十二烷酸、十四烷酸、十六烷酸、十八烷酸、二十二烷酸、油酸、亚油酸、亚麻酸、顺式9-二十碳烯酸、二十碳四烯酸、5-十二碳烯酸、樟烯酸、粗租酸，等等。优选饱和或不饱和和中等碳数脂肪酸（例如，十六烷酸、辛酸、癸酸、十二烷酸、十四烷酸、油酸、亚油酸、亚麻酸、樟烯酸，等等）。更优选C<sub>8-16</sub>饱和脂肪酸（例如，辛酸、癸酸、十二烷酸、十四烷酸、十六烷酸，等等）或C<sub>12-18</sub>不饱和脂肪酸（例如，油酸、亚油酸、亚麻酸，等等）。此外，当使用下文所述的粘膜粘附基质时，C<sub>6-20</sub>脂肪酸盐优选为在常温下呈固体的盐。这类盐的实例可以是C<sub>10-16</sub>饱和脂肪酸（例如，癸酸、十二烷酸、十四烷酸、十六烷酸，等等）的盐。

含有6至20个碳原子的脂肪酸盐是药理学上可接受的盐。这类盐包括与金属的盐（例如，碱金属盐，如钠盐、钾盐，等等，碱

土金属盐，如钙盐、镁盐，等等），铵盐，与有机胺的盐（例如，三甲胺盐、三乙胺盐、乙醇胺盐、二乙醇胺盐、三甲基乙醇胺盐，等等）优选的是碱金属盐，如钠盐、钾盐，等等和铵盐。其中更优选钠盐。

C<sub>6-20</sub>脂肪酸盐的优选实例是油酸钠、棕榈酸钠即十六烷酸钠、癸酸钠、亚油酸钠、月桂酸钠即十二烷酸钠，等等。

对每摩尔具有抗溃疡活性的苯并咪唑化合物，C<sub>6-20</sub>脂肪酸盐的比例为约0.1至约10摩尔，优选约0.5至约2摩尔。如果脂肪酸盐与具有抗溃疡活性的苯并咪唑化合物的比例小于约0.1摩尔当量，则苯并咪唑化合物几乎不能被稳定。

C<sub>6-20</sub>脂肪酸盐的使用防止了本发明直肠给药组合物中具有抗溃疡活性的苯并咪唑化合物的分解和变色。

用于本发明的直肠给药的基质其类型并非特别关键，但可以选自在直肠给药组合物如栓剂的制备中常用的水溶性基质、含油基质、乳化液基质和软膏基质。在这种水溶性基质中有聚乙二醇（例如，PEG-400，1000，1540，4000和6000，包括其混合物），甘油、甘油基明胶、丙二醇、山梨糖醇、甘露糖醇、含水凝胶基质，如天然树脂（例如，黄耆树脂、阿拉伯树脂、刺梧桐树脂、爱尔兰藓、瓜耳树脂、占吨胶、刺槐豆胶，等等）、纤维素衍生物（例如，甲基纤维素、羧甲基纤维素，等等），丙烯酸聚合物（例如，聚丙烯酸、聚甲基丙烯酸，等等），乙烯基聚合物（例如，聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯基甲基醚、羧基聚亚甲基，等等），合成的多糖类（例如，聚蔗糖、聚葡萄糖、聚乳糖，等等），淀粉、糊精、果胶、藻酸钠，等等。

含油基质有可可脂，月桂精脂、异可可脂、脂肪酸甘油酯如 Suppocire (Gatefosse, France)、Witepsol (Dynamit Nobel,

Germany) (例如Witepsol W-35, H-5, 等等), Migriol (Dynamit Nobel, Germany), 等等, 及植物油如芝麻油、豆油、玉米油、棉籽油、橄榄油, 等等。

乳化液基质是基于下列物质的体系, 例如 a) 用胆固醇和甘油、用卵磷脂和水、用Lanette Wax SX (基于十六烷醇-十八烷醇硫酸酯并含有约10%磷酸酯)、用十六烷醇和十二烷基硫酸钠、或用甘油单硬脂酸酯配制的可可脂, 和 b) 通过向脂肪酸单甘油酯、monolene (丙二醇- $\alpha$ -单硬脂酸酯)、木蜡、日本白蜡、十八烷醇、十六烷醇等中加入十二烷基硫酸钠、Tween等制备的体系。

软膏基质有纯化的羊毛脂、十二烷基硫酸钠等等。

其中, 优选的水溶性基质是聚乙二醇, 优选的含油基质是脂肪酸单、二或三甘油酸, 如Witepsols和Migriols (Dynamit Nobel, Germany), 优选的乳化液基质是可可脂-Lanette Wax SX等, 优选的软膏基质是纯化的羊毛脂等。

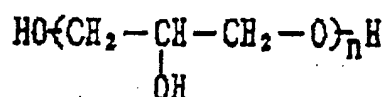
这些基质被单独或混合使用。

用于本发明的粘膜粘附基质可以是将其自身粘接到肠道并停留在肠道足够长时间的任何基质。这种基质可以是例如包括聚甘油脂肪酸酯和在水存在下产生粘性的物质(该物质在下文称作粘性剂)的粘膜粘附基质, 或包括类脂和粘性剂的粘膜粘附基质。具体地讲, 这种基质可以是, 例如在包括聚甘油脂肪酸酯或类脂的基本基质中粘性剂的分散液, 或被粘性剂涂敷的包括聚甘油脂肪酸酯和类脂的基质。优选的基质是包括聚甘油脂肪酸和粘性剂的粘膜粘附基质。特别优选的是在包括聚甘油脂肪酸酯的基本基质中粘性剂的分散液。这种粘膜粘附基质的熔点是例如约30至约120°C, 优选约40至约120°C。

只要它是聚甘油与脂肪酸的酯，聚甘油脂肪酸酯可以任意是单酯、二酯和多酯。聚甘油脂肪酸酯未呈现晶体的同质多晶现象，也不与任何药用活性物质明显地相互作用。这意味着该酯不会使共存的药用活性物质明显地失活，而是使其无损伤且稳定。

聚甘油是具有“n（环状）至（n+2）（直链或支链）羟基和（n-1）（直链或支链）至n（环状）醚键”的多元醇（“Polyglycerin Ester”，Sakamoto Yakuhin Kogyo Co., Ltd.（ed.），May 2, 1986, P. 12）。用于本发明的聚甘油可以是直链或支链的。

其中，可以提及例如由下式表示的化合物：



其中代表聚合度的n是至少为2的整数。在上式中，n一般为2至50的整数，优选2至20，更优选2至10。因此聚甘油包括二甘油、三甘油、四甘油、五甘油、六甘油、七甘油、八甘油、九甘油、十甘油、十五甘油、二十甘油、三十甘油，等等。在这些聚甘油中优选四甘油、六甘油和十甘油。

用于本发明的聚甘油脂肪酸的脂肪酸是例如，含有8至40个碳原子，优选12至22个碳原子的饱和或不饱和脂肪酸。优选的脂肪酸包括十六烷酸、十八烷酸、油酸、亚油酸、亚麻酸、十四烷酸、十二烷酸、蓖麻油酸、辛酸、癸酸、二十二烷酸，等等。在这些脂肪酸中优选的是十八烷酸、油酸、十二烷酸、亚油酸和二十二烷酸。

聚甘油脂肪酸酯包括二十二烷酸六(四)甘油酯、辛酸单(十)甘油酯、辛酸二(三)甘油酯、癸酸二(三)甘油酯、十二烷酸单(四)甘油酯、十二烷酸单(六)甘油酯、十二烷酸单(十)甘油酯、油酸单(四)甘油酯、油酸单(六)甘油酯、油酸单(十)甘油酯、油酯二(三)甘油酯、油酸二(四)甘油酯、油酸倍半(十)甘油酯、油酸五(四)甘油酯、油酸五(六)甘油酯、油酸十(十)甘油酯、亚油酸单(七)甘油酯、亚油酸二(三)甘油酯、亚油酸二(四)甘油酯、亚油酸二(六)甘油酯、十八烷酸单(二)甘油酯、十八烷酸单(四)甘油酯、十八烷酸单(六)甘油酯、十八烷酸单(十)甘油酯、十八烷酸三(四)甘油酯、十八烷酸三(六)甘油酯、十八烷酸倍半(六)甘油酯、十八烷酸五(四)甘油酯、十八烷酸五(六)甘油酯、十八烷酸十(十)甘油酯、十六烷酸单(四)甘油酯、十六烷酸单(六)甘油酯、十六烷酸单(十)甘油酯、十六烷酸三(四)甘油酯、十六烷酸三(六)甘油酯、十六烷酸倍半(六)甘油酯、十六烷酸五(四)甘油酯、十六烷酸五(六)甘油酯、十六烷酸十(十)甘油酯,等等。优选的聚甘油脂肪酸酯包括二十二烷酸六(四)甘油酯(例如商标名Poem J-46B、Riken Vitamin K. K.; 商标名HB-310, Sakamoto Yakuhin Kogyo), 十八烷酸五(四)甘油酯(例如, 商标名PS-310, Sakamoto Yakuhin Kogyo)、十八烷酸单(四)甘油酯(例如, 商标名MS-310, Sakamoto Yakuhin Kogyo)、十八烷酸五(六)甘油酯(例如, 商标名PS-500, Sakamoto Yakuhin Kogyo)、十八烷酸倍半(六)甘油酯(例如, 商标名SS-500, Sakamoto Yakuhin Kogyo)、十八烷酸单(十)甘油酯等, 及其各种混合物。

上述聚甘油脂肪酸酯可以单独或混合使用。

聚甘油脂肪酸酯的分子量一般为约200至约5000，优选约300至约2000，更优选约500至约2000。聚甘油脂肪酸的HLB（亲水亲油平衡）值一般为1至22，优选1至15，更优选约2至9。两种或多种不同种类的聚甘油脂肪酸可以混合使用，以便得到理想的HLB。通过调节聚甘油脂肪酸酯的HLB，可以很容易地控制药物的释放和溶解动力学。

可以根据活性成分和粘性物质的类型及基质形式选择合适的聚甘油脂肪酸酯。通常使用在常温（约15℃）下呈固体的酯。聚甘油脂肪酸酯的熔点是例如，约15至约80℃，优选约30至约75℃，更优选约40至约75℃。

当两种或多种不同种类的聚甘油脂肪酸酯混合使用时，在组合物中可以包含液态聚甘油脂肪酸酯，只要在这种情况下所得到的粘膜粘附基质在常温下为固体。

用于本发明的类脂优选熔点约40至约120℃，更优选约40至约60℃。

其中类脂包括含有14至22个碳原子的饱和脂肪酸（例如，十四烷酸，十六烷酸、十八烷酸、二十二烷酸，等等）及其盐（例如钠盐、钾盐，等等）；含有16至22个碳原子的高级醇（例如，十六烷醇、十八烷醇，等等）；可以是上述脂肪酸的一、二或三甘油酯的脂肪酸甘油酯（例如，1-甘油-硬脂酸酯、1-甘油-棕榈酸酯，等等）；油类（例如，蓖麻油、棉籽油、豆油、菜子油、牛脂等，及其硬化油类，等等）；蜡（例如，蜂蜡、巴西棕榈蜡、鲸蜡，等等）；烃类（例如，石蜡、微晶蜡，等等）；和磷脂（例如，氢化卵磷脂，

等等)。在这些类脂中优选的是油类、蜡、含有14至20个碳原子的饱和脂肪酸、含有16至20个碳原子的高级醇、烃类，等等，更优选氢化棉籽油、氢化蓖麻油、氢化豆油、巴西棕榈蜡、硬脂酸、硬脂醇、微晶蜡，等等。

在与水接触时能够产生粘性的生粘剂（粘性剂）可以是在与水接触时变成粘性的并能将其本身连接到胃肠粘膜上的任何药物可接受的物质。优选的是在水中溶胀并表现出显著的粘度增加的物质。粘性剂包括合成聚合物和天然粘性物质。优选的合成聚合物是在2%水溶液中粘度分别约3至约50000 CPS，优选约10至约30000 CPS，更优选约15至约30000 CPS的聚合物。然而，在中和时呈现粘度增加的聚合物的情况下，0.2%中性溶液的粘度是约100至约500000 CPS，优选约100至约200000 CPS，更优选约1500至约100000 CPS。

聚合物包括酸性聚合物，优选具有羧基或磺基的聚合物或其盐。其中，更优选具有羧基的聚合物或其盐。

具有羧基的这种聚合物或其盐可以是例如，包括丙烯酸单元的丙烯酸聚合物（包括共聚物）及其盐。这些盐是与一价金属如钠，钾等的盐，和与二价金属如镁、钙等的盐。丙烯酸聚合物和盐可以是含有约58-63%（重量）羧基并具有约 $2 \times 10^5$ 至约 $6 \times 10^6$ ，优选约 $1 \times 10^5$ 至约 $5 \times 10^6$ 分子量的那些化合物。这种丙烯酸聚合物或盐包括丙烯酸均聚物及其盐。在Japanese Ex-Official Drug Formulary（1986年10月）中在羧基乙烯基聚合物的标题下列出了这类聚合物。这些聚合物是Carbomers [例如，Carbomer 940、934、934P、940、941、1342，等，列于National Formulary XVII]、HIVISWAKO（商标名）103、104和105（Wako Pure Chemical



Industries; Japan)、Noveon AA 1(商标名)(The B. F. Goodrich Company)、聚亲有机物钙(列出的USP XXII),等等。

天然的粘性物质包括各种粘蛋白、琼脂、明胶、果胶、角叉菜胶、藻酸钠、刺槐豆胶、占吨胶、黄耆胶、阿拉伯树胶、脱乙酰壳多糖、支链淀粉、蜡状淀粉、Sucralfate纤维素及其衍生物(例如,硫酸纤维素等),等等。

优选用于本发明的粘性剂是丙烯酸聚合物及其盐。

这些粘性剂可以单独或混合使用。

在粘膜粘附基质中粘性剂的比例是,例如约0.005至约80%(重量),优选约0.5至约40%(重量),更优选约1至约30%(重量)。当粘性剂被分散在包括聚甘油脂肪酸酯或类脂的基本基质中时,其比例按基质的总重量计为约0.005至约80%(重量),优选约0.5至约30%(重量),更优选约1至约25%(重量)。当包括聚甘油脂肪酸酯或类脂的基本基质被粘性剂包敷时,粘性剂的比例按基质的总重量计为约0.005至约80%(重量),优选约0.5至约30%(重量),更优选约1至约25%(重量)。

当粘膜粘附基质是包括聚甘油脂肪酸酯和粘性剂的基质或包括类脂和粘性剂的基质时,聚甘油脂肪酸酯或类脂的比例是,相对于每份活性成分(重量)为约0.001至约10000份(重量),优选约0.001至约50份(重量)

包括聚甘油脂肪酸酯的基质还可以含有类脂。用于此目的类脂是药物可接受的且可以调节活性成分溶解速度的水不溶性物质。因此可以使用上述类脂。当类脂和聚甘油脂肪酸酯一起使用时,类脂的比例只需要在不偏离使基质粘附到粘膜上的范围内,因此,类脂与活性

成分的比例可以是约0.01至约10.0份（重量），优选约1至约2.0份（重量）。

用于本发明的具有抗溃疡活性的苯并咪唑化合物的比例为占整个组合物的约0.5至约5%（重量），优选约1至2%（重量）。C<sub>6-20</sub>脂肪酸盐的使用比例为占整个组合物的约0.5至约30%（重量），优选约0.8至约10%（重量），更优选约1至5%（重量）。

本发明组合物可以通过常规方法（例如，手工操作，形成熔化物、冷压，等等）制备，包括将具有抗溃疡活性的苯并咪唑化合物和C<sub>6-20</sub>脂肪酸盐在用于直肠给药的基质中混合。一个实例方法包括将苯并咪唑化合物和C<sub>6-20</sub>脂肪酸盐均匀地混入用于直肠给药的基质中，并通过手工操作或用挤压机将混合物制成合适的形式。另一方法包括将苯并咪唑化合物和C<sub>6-20</sub>脂肪酸盐混入用于直肠给药的基质中，将混合物在低温下熔融，熔融物质注入到合适的模中并使其冷却。

在本发明中，为确保药物的增强性吸收或控制药物吸收速度，可以同时使用非离子表面活性剂（例如，聚氧乙烯胆甾醇醚、聚氧乙烯氢化胆甾醇醚、聚氧乙烯脂肪酸酯、聚氧乙烯高级醇醚，等等）和/或阴离子表面活性剂（例如，十二烷基硫酸钠、十四烷酸钠、十八烷酰硫酸钠，等等）。此外，为增加苯并咪唑化合物的溶解性或稳定性，可以配入或加入各种盐（例如，有机酸的盐，如柠檬酸钠、酒石酸钠、苯甲酸钠，等等）和/或稳定剂（例如，碱性无机盐，如碳酸镁、碳酸钙、碳酸氢镁、碳酸氢钙，等等）。此外，可以加入少量防腐剂、pH调节剂、增稠剂和/或赋形剂。

上述防腐剂包括对羧苯甲酸酯、醇如氯丁醇等，季铵盐如氯苄烷铵、氯苄乙铵、溴棕三甲铵，等等，山梨酸和双氯苯双胍己烷，等。

优选对羟苯甲酸酯。

pH调节剂包括酸，例如无机酸如盐酸、硼酸、磷酸、碳酸、碳酸氢酸，等等，有机酸如单或多羧酸，和氨基酸，及碱，例如碱金属氢氧化物，如氢氧化钠、氢氧化钾等，碳酸氢钠、碳酸钠和其他碱金属盐。缓冲剂包括Sørensen缓冲剂【*Ergb. Physiol* 12, 393(1912)】、Clark-Lubs缓冲剂【*J. Bact.*, 2, (1), 109, 191(1917)】、MacIlvaine缓冲剂【*K. Biol. Chem.* 49, 183(1921)】、Michaelis缓冲剂【*Die Wasserstoffionen-Konzentration*, P. 186(1914)】和Kolthoff缓冲剂【*Biochem. Z.* 179, 410(1926)】，等等。

增稠剂包括天然树脂，如占吨胶、刺槐豆胶，等等，纤维素衍生物，如甲基纤维素，羧甲基纤维素，等等，丙烯酸聚合物，如聚丙烯酸等，和乙烯基聚合物如聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇，等等。

当使用粘膜粘附基质时，本发明的直肠给药组合物的制备可以通过将具有抗溃疡活性的苯并咪唑化合物和C<sub>6-20</sub>脂肪酸盐分散在这种粘膜粘附基质中，将分散液与用于直肠给药的基质一起按自身已知的方式制成适当的剂型。这样，可以将具有抗溃疡活性的苯并咪唑化合物和C<sub>6-20</sub>脂肪酸盐分散在(1)粘膜粘附基质中，它包括在含有聚甘油脂肪酸酯或类脂的基本基质中粘性剂的分散液或(2)粘性剂涂敷的基本基质中，它包括聚甘油脂肪酸酯或类脂，并将所得分散液加入栓剂基质中。

优选的是第一种方法，包括将具有抗溃疡活性的苯并咪唑化合物和C<sub>6-20</sub>脂肪酸盐分散于粘膜粘附基质中，该基质包括在含有聚甘油脂肪酸酯或类脂的基本基质中粘性剂的分散液，并将所得分散液加入用于直肠给药的基质中。

可以通过本身已知的方法提供粘膜粘附基质，该基质包括具有抗溃疡活性的苯并咪唑化合物、 $C_{6-20}$ 脂肪酸盐和在包括聚甘油脂肪酸酯或类脂的基本基质中粘性剂的分散液。可例举的方法包括将聚甘油脂肪酸酯或类脂在不低于其熔点的温度下加热熔融，向其中同时或依次加入粘性剂、具有抗溃疡活性的苯并咪唑化合物和 $C_{6-20}$ 脂肪酸盐，将所得分散液冷却。加热温度为约40至约150℃，优选约40至约95℃，更优选约45至约90℃。分散步骤可以采用常规方法。上述方法可以用常规类型的成粒机进行。例如，优选使用喷雾冷凝（spray chilling）等方法得到球状剂型（例如，细颗粒）。例如，这种喷雾冷凝的进行可以通过在10-6000 rpm、优选900-6000 rpm，更优选1000-3000rpm速度转动的高速转盘上，以恒定的滴注速度来滴注粘性剂，具有抗溃疡活性的苯并咪唑化合物和 $C_{6-20}$ 脂肪酸盐在烷融聚甘油脂肪酸酯或类脂中的分散液。转盘可以是平且光滑的圆盘，例如由铝制造，其直径可以是5-100 cm，优选10-20 cm。可以根据所需粒度选择熔融分散液的滴注速度，但通常为约2至约200 g/min，优选约5至约100 g/min。所得颗粒接近真实球状，因此，在下面涂敷步骤中可以被均匀地涂敷。

另一方法是可以通通过揉混使聚甘油脂肪酸酯或类脂、粘性剂、苯并咪唑化合物和 $C_{6-20}$ 脂肪酸盐分散并成粒。可用于此目的的溶剂包括常用的溶剂（例如，甲醇、乙腈、氯仿，等等）。

此外，含有苯并咪唑化合物和 $C_{6-20}$ 脂肪酸盐分散液的粘膜粘附基质可以通过熔融粒化法制备。熔融粒化法包括将聚甘油脂肪酸酯或类脂在接近其熔点的温度下，例如在熔点至低于熔点约5℃的温度下使其熔融，将所得熔融物通过喷雾冷凝粒化以制备细颗粒，在气流中

在温和的加热条件下,使所得颗粒与粘性剂、苯并咪唑化合物和C<sub>6-20</sub>脂肪酸盐一起流化,得到药用粘膜粘附基质。

包括聚甘油脂肪酸酯或类脂的粘性剂涂敷的粘膜粘附基本基质可以是只有粘性剂涂敷的基本基质,但优选含有粘性剂作主要成分的涂敷组合物来涂敷的基本基质。这种涂敷组合物除了含有粘性剂外,还可以含有至少一种选自上述聚甘油脂肪酸酯和类脂以及水不溶性聚合物的组分。在此情况下,当选用的粘性剂与构成基本基质的物质匹配性很差或不匹配时,可以用分散有粘性物质的薄膜来涂敷基本基质。涂敷剂可以含有各种添加剂。

上述水不溶性聚合物可以选自各种聚合物,如邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素(JP XI)、乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素(Shin-Etsu Chemical Industry)、羧甲基乙基纤维素(Freund Industrial Co., CMEC, Ex-Official Drug Formulary 1986)、乙酸1,2,4-苯三酸纤维素(Eastman)、乙酸邻苯二甲酸纤维素(JP XI)、乙基纤维素(Asahi Kasei, FMC)、甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物(Röhm Pharma, Eudragit E 100)甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物(Röhm Pharma, Eudragit RS, RN 100L, RSPML, RN 100和RSPM)、甲基丙烯酸共聚物L(Röhm Pharma, Eudragit L 100)、甲基丙烯酸共聚物L-D(Röhm Pharma, Eudragit L-30-D-55)、甲基丙烯酸共聚物S(Röhm Pharma, Eudragit S-100)、聚乙酸邻苯二甲酸乙酯(Colorcon)、Eudragit NE 30-D(Röhm Pharma),等等。这些水不溶性聚合物可以单独或混合使用。

在含有这种粘性剂的涂敷组合物中粘性剂的量,按组合物总的非挥发性物质计,为约0.005至约90%(重量),优选约0.05至约80%

(重量), 较优选约0.05至约30% (重量), 更优选约1至约10% (重量)。

当涂敷组合物含有至少一种选自聚甘油脂肪酸酯、类脂和水不溶性聚合物的组分与粘性剂混合在一起时, 粘性剂的比例按组合物总的非挥发性物质计, 为约0.005至约90% (重量), 优选约0.5至约30% (重量), 更优选约3至20% (重量)。

此外, 涂敷组合物可以含有两种或多种不同的选自聚甘油脂肪酸酯、类脂和水不溶性聚合物的成分。在此情况下, 按每份聚甘油脂肪酸酯和/或类脂的总重量计, 另一组分或几种组分的比例可以是约0.0001至约100份 (重量), 优选约0.01至约100份 (重量), 更优选约0.01至约10份 (重量)。

可以根据基本基质的类型和所需的基质对粘膜的粘附度来选择涂敷组合物相对于基本基质的量。涂敷组合物对基本基质的量, 对于片剂可以是约0.1至约30% (重量), 优选约0.5至约10% (重量), 对于丸剂和粒剂可以是约0.1至约50% (重量), 优选约1至约20% (重量), 对于细粒剂可以是约0.1至约100% (重量), 优选约1至约50% (重量)。

在涂敷步骤中, 可以将常用的各种添加剂加入涂敷组合物中, 另外, 涂敷组合物和添加剂可彼此独立地加入。这种添加剂对涂敷组合物非挥发性物质的量可以是约0.1至约70% (重量), 优选约1至约50% (重量), 更优选约20至约50% (重量)。

涂敷操作可以通过自身已知的方法进行, 如盘涂敷法、流化涂敷法、转涂法, 等等。当涂敷组合物是水或有机溶剂的溶液或分散液时, 也可以采用喷雾涂敷法。水或有机溶剂的比例可以是约25-99%

(重量)。对于可使用的有机溶剂的种类基本上没有限制。因此，可以使用醇如甲醇、乙醇、异丙醇等，酮如丙酮，卤代烃如氯仿、二氯甲烷、三氯乙烷等等。

在涂敷组合物中使用聚甘油脂肪酸酯和/或类脂时，涂敷的基质可以用下面的方法制备，该方法包括将聚甘油脂肪酸酯和/或类脂（如果必需，与添加剂一起）熔融，用水使熔融物乳化，将所得乳液喷雾到基本基质的表面上，干燥喷雾涂敷的基质。另一方法包括在涂敷盘中用热空气预热基本基质，加入涂敷组合物并使组合物涂在基质的表面上，得到涂敷基质

通常，基本基质的涂敷可以在约25至约60℃，优选在约25至约40℃的温度下进行。

涂敷时间的选择可以考虑涂敷方法、所用的涂敷组合物的特性和数量及其基本基质的特性等因素。

如果需要，可将粘膜粘附基质用常规的水溶性涂敷物质进一步涂敷，只要基质对粘膜的粘附性不会受到不利影响。

可以使用各种本身已知的方法，将含有苯并咪唑化合物和C<sub>6-20</sub>脂肪酸盐的粘膜粘附基质加入直肠给药的基质中。可列举的方法包括在约30至约70℃的温度下将用于直肠给药的基质熔融，并将粘膜粘附基质分散在熔融基质中。对分散温度要求并不是特别严格，但只需要在操作过程中使苯并咪唑化合物不会从基质中散逸出来。分散温度通常介于粘膜粘附基质的熔点与直肠给药基质的熔点之间，即约20至约90℃，优选约30至约60℃。苯并咪唑化合物在直肠给药基质中的浓度一般为约0.001至约99%（重量），优选约0.1至约80%（重量）。

可以以适当的量向粘膜粘附基质中加入有机酸，以促进活性成分

的吸收。可以使用的有机酸包括酒石酸、柠檬酸、琥珀酸和抗坏血酸，等等。

此外，根据本发明，可以向基质中加入适于制备固体药物剂型（例如，细粒、颗粒，等）的常规添加剂。这类添加剂是各种赋形剂，如乳糖、玉米淀粉、滑石、结晶纤维素（例如，Avicel）、粉状蔗糖、硬脂酸镁、甘露糖醇、轻硅酐、碳酸镁、碳酸钙、L-半胱氨酸，等等；粘合剂，如淀粉、蔗糖、明胶、阿拉伯树胶粉末、甲基纤维素、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、支链淀粉、糊精，等等；崩解剂，如羧甲基纤维素钙、低取代度羟丙基纤维素、croscarmellose钠；表面活性剂、包括阴离子表面活性剂，如烷基硫酸钠等，和非离子表面活性剂，如聚氧乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯、聚氧乙烯脂肪酸酯、聚氧乙烯蓖麻油衍生物，等等；抗酸剂或粘液保护剂，如氢氧化镁、氧化镁、氧化铝、硫酸铝、硅铝酸镁、硫糖铝，等等；着色剂，矫正药、吸附剂、防腐剂、润湿剂、抗静电剂、分解阻滞剂，等等。这些添加剂可以按不影响基质对粘膜的粘附性的量而加入。

本发明的粘膜粘附基质可以加工成各种剂型，如粉末、颗粒等等。对这种粘膜粘附基质的粒度并没有特殊的限制，但是可以根据所需的对胃肠粘膜的粘附性，预期的释放动力学，即活性成分由基质释放的时间和速度来选择。例如，该组合物可包括不少于约75%（重量）直径在10-1000  $\mu\text{m}$  范围内的颗粒，不多于约5%（重量）直径超过1000  $\mu\text{m}$  的颗粒，不多于约10%（重量）直径在10  $\mu\text{m}$  范围内的颗粒。活性成分由粘膜粘附基质的释放动力学可以通过适宜的方法如涂敷来控制。



可以根据所要的活性成分的剂量来选择直肠给药组合物中粘膜粘附基质的量。因此，可以是约0.1至约90%（重量），优选约1至约80%（重量）。

各种自身已知的方法可被用于使含粘膜粘附基质的直肠给药基质成形。例如，可以通过手工操作或用挤压机等成形，或注入适宜的模中并冷却。

本发明的直肠给药组合物对人和动物非常安全。

本发明的直肠给药组合物的剂量可以是苯并咪唑化合物的有效剂量。例如，就苯并咪唑化合物而言，成人剂量（体重50Kg）可以是约1至约200 mg/天，优选约5至约100 mg/天，更优选约10至约60 mg/天。

本发明组合物的剂型包括固体栓剂（例如，水溶性固体栓剂、含油固体栓剂，等等），半固体栓剂（例如，软膏栓剂、凝胶或冻胶栓剂，等等）和液体或悬浮液（直肠胶囊、补液或灌肠剂，等等），等等。可以将流体组合物注入软胶囊壳中，以得到胶囊化的栓剂。

本发明的直肠给药组合物经直肠对温血动物，如人、狗和鼠等给药。给药方法可以是常规的，例如将固体栓剂直接插入肛门中，或藉助于插入物插入半固体、泡沫或溶液剂型。以此方式，可将有效治疗剂量的活性化合物通过宿主的直肠粘膜给药进行吸收，来治疗消化道（例如胃和肠）疾病（例如，溃疡）。

本发明的直肠给药组合物可有效地治疗胃肠溃疡，其中的活性成分稳定性及其吸收情况极好，从而确保了较早达到有效治疗的血液浓度，并能控制药物的吸收速度。此外，本发明的直肠给药组合物可在胃肠管中溶胀，并将其本身连接到粘膜，经很长时间逐渐释放活性成

分，以高浓度高效率提供药物。因此，可以在低剂量下以最小的副作用得到预期的疗效。

下列试验实施例和操作实施例意在更详细地说明本发明。

#### 试验实施例 1

用PEG-4000 (Wako Pure Chemical Industries, Japan) 或 Witepsol W-35 (Dynamit Novel, Germany) 作直肠给药的基质，比较含有油酸钠和不含油酸钠的组合物中 lansoprazole 的稳定性。

按表 1 所示的量提供PEG-4000 和Witepsol W-35。在60℃温热使每一物质熔融后，将20mg lansoprazole 和特定量的 [见表 1] 油酸钠与基质混合以制备组合物。将每一组合物在室温 (25℃) 下贮存，通过与贮存前的组合物比较评价颜色的变化。结果见表 1。

表 1

	基 质 (mg)	脂肪酸盐 (mg)	1 星期后	1 个月后
对 照 样	PEG-4000 (980) Witepsol W-35 (980)	— —	棕黄色 棕色	棕色 棕色
发 明	PEG-4000 (960) Witepsol W-35 (960)	油酸钠 (20) 油酸钠 (20)	无变化 无变化	无变化 无变化

由表 1 明显看出，油酸钠可使lansoprazole稳定。

#### 试验实施例 2

用不同的脂肪酸盐，通过与试验实施例 1 相同的方法评价直肠给药组合物中lansoprazole的稳定性。将EPG-4000或Witepsol W-35 用作基质，油酸钠、棕榈酸钠或癸酸钠用作脂肪酸盐，每一物质的用量示于表 2。在此稳定性试验中，将试验组合物在40℃， 75%相对湿度条件下贮存。结果列于表 2中。

表 2

对 照 样	基 质 (mg)	脂肪酸盐 (mg)	1 星期后	1 个月后
	PEG-4000 (980) Witepsol W-35 (980)	- -	棕黄色 棕色	棕色 棕色
发 明	PEG-4000 (960) PEG-4000 (960) PEG-4000 (960) Witepsol W-35 (960) Witepsol W-35 (960) Witepsol W-35 (960)	油酸钠 (20) 棕榈酸钠 (20) 癸酸钠 (20) 油酸钠 (20) 棕榈酸钠 (20) 癸酸钠 (20)	无变化 无变化 无变化 无变化 无变化 无变化	无变化 无变化 无变化 无变化 无变化 无变化

由表 2 明显看出，油酸钠、棕榈酸钠和癸酸钠均大大有助于活性药物的稳定性。

#### 实施例 1

将按 0.1 : 1.4 : 1.5 (重量, 下同) 的比例混合 PEG-400、PEG-1000 和 PEG-6000 制备的直肠给药基质 (9.6 g) 在 60°C 下均匀地熔融。向该基质中加入 0.2 g lansoprazole 和 0.2 g 油酸钠并均匀分散。将所得分散液以 2.0 g 一份注入塑料直肠栓剂容器内, 使填充的容器逐渐冷却得到直肠栓剂。

#### 实施例 2

将作为直肠给药基质的 Witepsol W-35 (Dynamit Noble) (9.6 g) 在 60°C 温热至熔融, 向该基质中加入 0.2 g lansoprazole 和 0.2 g 油酸钠, 并均匀分散。分散液以 2.0 g 一份注入塑料栓剂容器中, 将填充的容器逐渐冷却得到直肠栓剂。

#### 实施例 3

将按 1.5 : 1.0 的比例混合 PEG-1000 和 PEG-6000 制备的基质 (9.6 g) 在 60°C 均匀地熔融, 并将 0.2 g AG-1789 和 0.2 g 油酸钠均匀地分散在基质中。分散液以 2.0 g 一份注入塑料栓剂容器中, 将填充的容器逐渐冷却得到直肠栓剂。

#### 实施例 4

将作为基质的 Witepsol W-35 (Dynamit Nobel) (9.6 g) 在 60°C 平稳地熔融, 并将 0.2 g AG-1789 和 0.2 g 油酸钠均匀分散在基质中。分散液以 2.0 g 一份注入塑料栓剂容器内, 将填充的容器逐渐冷却得到直肠栓剂。

#### 实施例 5

将作为基质的Witepsol H-5 (Dynamit Nobel) (9.6 g) 在60°C平稳地熔融, 并将0.2 g lansoprazole和0.2 g 棕榈酸钠均匀分散于基质中。该分散液以2.0 g 一份注入直肠栓剂容器内, 将填充的容器逐渐冷却得到直肠栓剂。

#### 实施例 6

将按1.5:1的比例混合PEG-1000和PEG-6000制备的基质(9.6 g)在60°C平稳地熔融, 将0.2 g lansoprazole 和 0.2 g 癸酸钠均匀地分散于基质中。分散液以2.0 g 一份注入塑料直肠栓剂容器中, 将填充的容器逐渐冷却得到直肠栓剂。

#### 实施例 7

将按0.1:1.4:1.5的比例混合PEG-400、PEG-1000 和 PEG-6000制备的基质(9.6 g)在60°C平稳地熔融, 并将0.2 g 2-[2-[4-(3-甲氧基丙氧基)-3-甲基吡啶基]甲基亚磺酰基]-1H-苯并咪唑的钠盐和0.2 g 油酸钠均匀地分散于基质中。将该分散液以2.0 g 一份注入塑料直肠栓剂容器中, 将填充的容器逐渐冷却得到直肠栓剂。

#### 实施例 8

将按0.1:1.4:1.5的比例混合PEG-400、PEG-1000和PEG-6000制备的基质(9.6 g)在60°C平稳地熔融, 并将0.2 g 2-[2-(3,5-二甲基-4-甲氧基吡啶基)甲基亚磺酰基]-5-甲氧基-1H-苯并咪唑和0.2 g 油酸钠均匀地分散于基质中。该分散液以2.0 g 一份注入塑料直肠栓剂容器内, 使填充的容器逐渐冷却得到直肠栓剂。

### 实施例 9

将作为基质的Witepsol W-35 (Dynamit Nobel) (9.6g) 在 60 °C 温热至熔融, 并将 0.2 g pantoprazole 和 0.2 g 油酸钠均匀分散于基质中。以 2.0 g 一份将该组合物注入塑料直肠栓剂容器中, 将填充的栓剂逐渐冷却得到直肠栓剂。

### 实施例 10

按照与上述试验实施例 1 相同的方法, 将 960mg PEG-6000、20mg lansoprazole 和 20mg 油酸钠均匀熔融并分散。以 200mg 一份将所得分散液注入给鼠施药的金属直肠栓剂容器内, 使其冷却得到用于鼠的直肠给药组合物。此外, 使用 960mg Witepsol W-35 (Dynamit Nobel)、20mg lansoprazole 和 20mg 油酸钠, 按照与上述相同的方法得到另一用于鼠的直肠给药组合物。

提供重 250-280 g (Japan Clea) 的雄 SD 鼠。使这些动物随意进食和水, 然后禁食约 16 小时 (水可随意得到)。用禁食约 16 小时的鼠, 将上面制备的直肠给药组合物插入肛门中, 为防止药物排出, 将肛周皮肤夹住。

作为对照, 将 80mg lansoprazole、1.5ml PEG-400 和 9.5ml 0.5% 碳酸氢钠水溶液混合, 以制备注射溶液。以 0.25ml 的体积将该溶液注入每只鼠的股静脉 (静脉内给药)。

在给药 0.08、0.17、0.25、0.5、1.0、2.0、4.0 和 8.0 小时后, 用含有少量肝素的血样管从鼠的尾静脉取血。将每个血样离心 (3000 rpm, 10 分钟), 分出血浆 (0.1 ml), 分析每个血浆样品中的 lansoprazole。分析方法如下。向 0.1 ml 血浆中加入 0.5 ml 0.5% 碳酸氢钠水溶液和 3ml 氯仿, 将混合物剧烈震荡约 5 分钟, 以 2500 rpm



的速度离心约 5 分钟。取出 2 ml 下层液（氯仿层），通过用氮气吹洗蒸掉溶剂氯仿。残余物再溶于 0.2 ml HPLC 流动相中，在下列条件下经 HPLC 分析（注射量 50  $\mu$ l）。结果见表 3。

（HPLC 条件）

柱：YMC A-303（5  $\mu$ m）、内径 4.6mm，长 25cm（YMC）。

流动相：用磷酸调节到 pH 7.0 的水、乙腈和三乙胺（60：40：1）的混合物。

流速：1 ml/min。

检测：UV 分光光度计（激发波长 285nm）

柱温：室温。

表 3

给药途径	lansoprazole 的血浆浓度, $\mu\text{g}/\text{ml}$										AUC <sub>0-8</sub> *
	(hr)										
	0.08	0.17	0.25	0.5	1.0	2.0	4.0	8.0			
静脉内	6.96	5.39	4.83	3.28	0.91	0.07	0.005	0.002			3.86
直肠水溶性基质	0.16	0.24	0.31	0.42	0.33	0.11	0.06	0.03			0.89
含油基质	0.09	0.14	0.21	0.31	0.36	0.18	0.09	0.05			1.08

\* 在血浆浓度—时间曲线下的面积,  $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$ 。

当使用水溶性基质PEG-6000时,生物利用率(BA)为约23.2%,当使用含油基质Witepsol W-35时,生物利用率为约27.9%。因此,在这两种情况下均得到很高的生物利用率值。显然本发明的直肠给药组合物具有极好的吸收动力学。

就达到最大血浆浓度( $T_{max}$ )的时间而论,基于水溶性基质的直肠给药组合物比基于含油基质的相应组合物吸收得更快,因此,当需要快速吸收时优选前一组合物。

#### 实施例 1 1

##### (1) 粘膜粘附基质的制备

将硬脂酸(四)甘油酯(商标名PS-310; Sakamoto Yakuhin Kogyo Co.) 1.50 g 在80°C熔融。加入0.08 g 棕榈酸钠并均匀地熔融后,加入0.4 g lansoprazole 并均匀混合。将混合物冷却到约65-70°C,加入0.02 g 羧乙烯基聚合物(商标名HVW 104; Wako Pure Chemical Industries)并均匀分散。将该分散液薄薄地涂敷在铺在平板表面上的铝箔上,使其在室温下静置。根据粒度大小筛选所得粉末,得到粒度在250-355  $\mu\text{m}$  范围内的基质。

##### (2) 直肠给药组合物的制备

将Witepsol W-35 (Dynamit Nobel) 1.5 g 在约60°C下均匀地熔融然后冷却。冷却到40°C后,恒温下将上述(1)中得到的粘膜粘附基质(含100mg lansoprazole)均匀地分散。然后,以0.2 g 一份将基质注入预先温热至40°C的鼠栓剂模(每单位剂量0.2 g,由铜制造)中,使其冷却得到直肠给药组合物。