

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 47/36

A61K 9/20 A61K 9/48

A61P 1/00



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 99808954.0

[45] 授权公告日 2004 年 9 月 15 日

[11] 授权公告号 CN 1166406C

[22] 申请日 1999.5.20 [21] 申请号 99808954.0

[30] 优先权

[32] 1998. 7. 23 [33] KR [31] 1998/29740

[32] 1999. 4. 23 [33] KR [31] 1999/14665

[86] 国际申请 PCT/KR1999/000250 1999. 5. 20

[87] 国际公布 WO2000/004924 英 2000. 2. 3

[85] 进入国家阶段日期 2001. 1. 20

[71] 专利权人 三阳社

地址 韩国汉城市

[72] 发明人 李承瑞 林昶伯 裴哲民 李守贞

朴仁 西门健 朴嬉南

审查员 刘锋

[74] 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任公
司

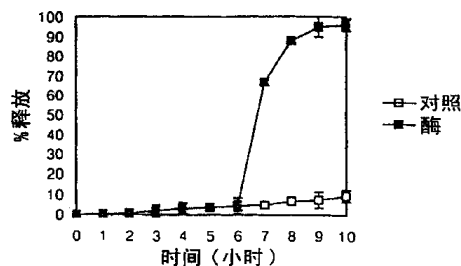
代理人 李悦

权利要求书 2 页 说明书 16 页 附图 2 页

[54] 发明名称 应用多糖的结肠药物传递组合剂和药物剂型

[57] 摘要

一种结肠药物传递组合物，含有第一种多糖和第二种多糖，其中两种多糖都可以由结肠酶降解，它们在 pH 值大约为 7 或以上的环境中混合。用于口服传递药物、营养物、诊断试剂或它们混合物的结肠选择性药物组合剂和剂型，包括将药物、营养物、诊断试剂或它们的混合物与多糖组合物相接触。本发明还公开了用于制备该结肠药物传递组合物的方法和结肠选择性药物组合剂和剂型。



ISSN 1008-4274

1. 一种用于口服传递药物的结肠选择性组合物，包括将有效量的所述药物与包括(a)选自果胶、果胶衍生物、以及它们混合物的多糖和(b)半乳甘露聚糖在 pH 值为 7 或以上的条件下在水性介质中形成的混合物的组合物接触，其中多糖与半乳甘露聚糖的重量比在 50:50 至 90:10 之间，所述药物选自 5-氨基水杨酸，balsalazide，偶氮水杨酸，布洛芬，氢化波尼松，地塞米松，布地缩松，倍氯米松，fluticasone，tiocortal，氢化可的松，甲硝唑，环孢菌素，甲氨蝶呤，哌双咪酮，5-氟尿嘧啶，双乙酰氧苯基甲基吡啶，番泻，胰岛素，后叶加压素，生长激素，菌落刺激因子，降血钙素，免疫球蛋白，格列本脲，硫氮酮，异搏定，硝苯地平，巯甲丙脯氨酸，贝那普利，依那普利，茶碱，萘普生，环氟拉嗪，阿昔洛韦，奥美拉唑，洛伐它丁，阿仑特罗，去氨加压素，二甲双胍，甲氧乙心安，西沙必利，四氢氨基吡啶，它们的混合物和微生物调节剂。

2. 按照权利要求 1 的组合物，其中所述多糖为果胶。

3. 按照权利要求 1 的组合物，其中所述药物为片剂、小丸、种芯、或胶囊剂型，并且用所述含有(a)多糖和(b)半乳甘露聚糖的混合物的组合物包衣，形成包衣制剂。

4. 按照权利要求 3 的组合物，其中所述包衣量为 1-100 mg/cm²。

5. 按照权利要求 4 的组合物，其中所述包衣量为 1-40 mg/cm²。

6. 按照权利要求 3 的组合物，其中在所述混合物中(a)多糖与(b)半乳甘露聚糖的重量比在 66.6:33.4 至 90:10 之间。

7. 按照权利要求 1 的组合物，其中所述药物与所述含有(a)多糖和(b)半乳甘露聚糖的混合物的组合物混合，形成基质制剂。

8. 按照权利要求 1 的组合物，其中将所述药物装入壳材组成为所述含有(a)多糖和(b)半乳甘露聚糖的混合物的组合物的胶囊，形成硬胶囊制剂。

9. 按照权利要求 8 的组合物，其中所述胶囊壳厚度为 1-100 μm。

10. 按照权利要求 9 的组合物，其中所述胶囊壳厚度为 1-40 μm。

11. 一种制备用于口服传递药物的结肠选择性组合物的方法，包括将(a)选自果胶、果胶衍生物、以及它们混合物的多糖和(b)半乳甘露聚糖在 pH 值为 7 或以上的条件下在水性介质中形成混合物，其中多糖与半乳甘露聚糖的重量比在 50:50 至 90:10 之间，所述药物选自 5-氨基水杨酸, balsalazide, 偶氮水杨酸, 布洛芬, 氢化波尼松, 地塞米松, 布地缩松, 倍氯米松, fluticasone, tiocortol, 氢化可的松, 甲硝哒唑, 环孢菌素, 甲氨蝶呤, 哌双咪酮, 5-氟尿嘧啶, 双乙酰氧苯基甲基吡啶, 番泻, 胰岛素, 后叶加压素, 生长激素, 菌落刺激因子, 降血钙素, 免疫球蛋白, 格列本脲, 硫氮酮, 异搏定, 硝苯地平, 巯甲丙脯氨酸, 贝那普利, 依那普利, 茶碱, 萘普生, 环氟拉嗪, 阿昔洛韦, 奥美拉唑, 洛伐它丁, 阿仑特罗, 去氨加压素, 二甲双胍, 甲氧乙心安, 西沙必利, 四氢氨基吡啶, 它们的混合物和微生态调节剂。

12. 按照权利要求 11 的方法, 进一步包括将所述(a)多糖和(b)半乳甘露聚糖的混合物形成包衣、胶囊壳、或基质剂型。

13. 按照权利要求 12 的方法, 其中所述剂型包衣量为 1-100 mg/cm²。

14. 按照权利要求 13 的方法, 其中所述剂型包衣量为 1-40 mg/cm²。

15. 按照权利要求 12 的方法, 其中所述剂型囊壳厚度为 1-100 μm。

16. 按照权利要求 15 的方法, 其中所述剂型囊壳厚度为 1-40 μm。

应用多糖的结肠药物传递组合物和药物剂型

技术领域

本发明涉及对结肠选择性传递的组合物和口服药物剂型。更具体地，本发明涉及在结肠释放生物活性成分、而避免或减少在胃肠道上部（如胃和小肠）释放的组合物和口服药物剂型。

背景技术

已经成功地开发上市了许多基于口服传递的药物制品，但很多其它药物很难口服给药，它们与胃肠道上部的物理和/或化学环境不相容，和/或在胃肠道上部摄取很少。由于缺少消化酶，结肠被认为是多种药物适合的吸收部位。然而，很难获得结肠药物传递，因为口服制剂要通过胃和小肠，在这里许多药物会由于其中的消化材料而失活。设计了结肠特别传递系统，使其在胃和小肠中不释放，而在结肠中释放包入胶囊中的药物。CSDS 系统用于给药对胃肠道上部刺激的药物如非甾体抗炎药，或被存在于胃肠道上部胃液或酶降解的药物如肽或蛋白质。并且，结肠药物传递系统可以进行结肠疾病的局部、直接治疗，例如溃疡性结肠炎，节段性回肠炎（Crohn's disease），或结肠癌，这样可以减少药物剂量，减少不需要的或有害的副作用。同样地，结肠药物传递用于一些药物给药，例如非甾体抗炎药（NSAIDS），这些药物刺激胃肠道上部（如胃和小肠）的粘膜。最近，认为与常规口服给药相比，结肠药物传递系统可以维持更长时间的药效，并增加药物生物利用度。由于结肠具有更长的保留时间，可以延长药物吸收，提高总的生物利用度。Sintov 等, *Int. J. Pharma.* 143, 101-106 (1996)。

尽管结肠作为传递多种药物（如在胃肠道上部不稳定药物或吸收差的药物）的传递部位越来越具有吸引力，但很难将药物有效传递至结肠。为了将药物有选择地传递到结肠，组合物通常应符合下列要求：(1)组合物在胃肠道上部不降解或崩解；(2)组合物在胃肠道上部不释放负载的药物；(3)

组合物在靶位结肠，更具体地在升结肠有效释放药物；(4)组合物容易制成适合载药的剂型。并且，组合物优选具有良好的制备可加工性。

已使用多种方法研制结肠特异性药物传递系统。一种是基于胃肠道各部分不同的 pH 值，胃肠道上端的 pH 值低于胃肠道末端。因此，可以使用在低 pH 值不溶、在高 pH 值溶解的聚合物，将药物传递到胃肠道末端。

另一种方法是基于通过胃的时间大约是 2 小时，而通过小肠的时间大约是 4-6 小时。因此，在该方法中，设计该传递系统在给药 6-8 小时内抑制药物释放。

并且，还已知在结肠中存在能够还原偶氮键或水解糖苷键（其在胃和小肠中不降解）的酶。因此，许多结肠药物传递方法使用含偶氮键的聚合物（偶氮聚合物）或含糖苷键的材料。含糖苷键的聚合物包括二糖，低聚糖，和多糖。

例如，美国专利 5,482,718、4,627,851、4,693,895、4,705,515、4,904,474、欧洲专利 621 032 A1、日本专利 34929/1991A、美国专利 5,536,507、欧洲专利 453 001 A1、美国专利 5,171,580 和欧洲专利 572942 A2 公开了时间依赖型药物传递系统。它们设计使在一段时间内阻滞药物释放，使足够量的药物组合物通过胃肠道上部。并且，美国专利 5,401,512、5,541,170 和 WO 95/11024 描述了在结肠中选择性释放药物的药物组合物，它是利用结肠和胃肠道其它部分之间不同的 pH 值。

然而，上述的组合物不能有效将药物传递到结肠。回肠末端和结肠的 pH 值高于胃肠道的其它部位，因此在高 pH 值下崩解的组合物可能部位特异性地传递到该区域。然而，因为在回肠末端的 pH 值高于结肠，该剂型通常延迟在回肠-盲肠接合部位，基于 pH 依赖型的剂型经常在回肠末端崩解，而不是在结肠崩解。并且，也很难获得基于通过胃肠道时间依赖型系统的结肠特异性传递。在不同的个体中，通过胃肠道上部的时间变化很大。

许多结肠药物传递方法应用含偶氮键或糖苷键的药物，即前体药物，已成功推向市场。只在结肠激活的前体药物要求药物分子和载体分子间共价结合，使该共价键只由结肠细菌产生的酶作用时才断裂。WO 84/04041, WO 93/22334; A.D. McLeod 等, 药物科学杂志 (J. Pharm. Sci.) 83, 1284-1288(1994); D.R. Friend 等, 医学化学杂志 (J. Med. Chem.) 27, 261-266 (1984);

B.Haeberlin 等, 药物研究 (Pharm.Res.) 10, 1553-1562 (1993); D.R. Friend 等, 医学化学杂志 (J.Med.Chem.) 28, 51-57 (1985); DR Friend, S.T.P. Pharma Sci. 5, 70-76 (1995); J.P. Brown 等, 医学化学杂志 (J.Med.Chem.) 26, 1300-1307(1983)。

已知结肠中存在的酶能够使偶氮键、二硫键和糖苷键断裂 (而在胃肠道上部不行)。WO 91/16057 和 EP 398 472 A2 公开了含有偶氮聚合物 (具有偶氮键) 的组合物作为结肠药物传递系统。尽管该组合物在胃肠道上部相当稳定, 但由偶氮聚合物包衣的没有显示出有效的结肠特异性。由于偶氮聚合物的疏水性, 由结肠微生物群落产生的偶氮还原酶不能轻易地到达偶氮聚合物的偶氮键, 因此导致含有偶氮聚合物的组合物在结肠中降解缓慢。P.Y. Yeh 等, 196 Macromol. Chem. Phys. 2183-2202 (1995)。

由于多糖是已证明毒性很小的天然聚合物, 已报道了基于多糖的多种传递系统, 其由结肠酶选择性降解。

美国专利 5,505,966 公开了含有果胶酸钙作为主要成分和填充剂的药物组合物, 如果胶, 右旋糖苷, 微晶纤维素, 或它们的混合物。美国专利 5,525,634 公开了含有可以被结肠酶降解的合成或天然聚合物的药物组合物, 其中公开了果胶酸钙作为天然聚合物的一个例子。

在美国专利 5,505,966 中, 果胶酸钙组合物用于制成凝聚小丸的剂型。认为不溶于水的果胶酸钙, 由胃肠道上部消化液存在的钠离子或钾离子转化成水溶性基质。因此, 该系统主要基于通过胃肠道上部的时间, 而小丸经常在胃肠道上部崩解, 释放药物。

美国专利 5,525,634 提出了压制片剂型, 其制备是通过将含有药物和果胶酸钙的药物组合物研磨成粉, 压制成片。在该组合物中, 压制力对系统通过胃肠道的崩解影响很大。压力小的压制片在胃肠道上部很容易崩解, 转化成水溶性基质, 该转化是由胃肠道上部消化液存在的钠离子或钾离子引起。而且, 压力大的压制片在结肠很难崩解。因此, 美国专利 5,505,966 和 5,525,634 公开的组合物高度依赖于系统的溶胀和通过胃肠道的的时间, 而不是依赖于组合物独特的性质。

为了解决上述问题, Adkin, D.A.等提出加入瓜耳胶或果胶作为果胶酸钙压制片的粘合剂, 并将它们用肠溶材料包衣。Adkin, D.A.等, 药物研究

(Pharm.Res.) 14, 103-107 (1997)。瓜耳胶或果胶用作粘合剂以防止在胃肠道上部轻易崩解，达到在结肠的缓释效果。肠溶包衣也用于防止在胃肠道上部迅速溶胀和崩解。然而，该系统还存在在结肠释药缓慢的缺点，并且高度依赖于肠溶包衣的厚度和通过胃肠道上部的时间，而不是依赖于组合物独特的性质。

美国专利 4,432,966 公开了一种含有微晶纤维素和乙基纤维素的组合物；欧洲专利 627 173 A1 描述了纤维素组合物；WO 95/35100 公开了淀粉胶囊和含有肠溶包衣的组合物；美国专利 5,422,121 公开了一种含有瓜耳胶或刺槐豆胶与成膜材料混合的组合物。通过应用多糖和成膜材料制成上述组合物。通常，多糖具有亲水部分，由于其物理性质很难制成包衣剂型的包衣膜。另外，通过压制方法制成多糖膜和基质，它们很容易在胃肠道上部崩解。因此，在上述组合物中，多糖与更多的疏水性成膜材料混合。尽管多糖与成膜材料混合表明改善了成膜性质，但疏水性成膜材料通常具有比多糖更低的溶胀速率。由于溶胀速率的差别，含有多糖和成膜材料的包衣膜通常为相分离的，在通过胃和小肠时会引起破裂。另外，应用疏水膜成膜材料还会带来一些不期望的后果：由于混合聚合物的疏水性质延缓了结肠酶引起的崩解，因此导致组合物在结肠崩解缓慢。由于混合聚合物的疏水性质，可能还会发生来自微生物群落的结肠酶不能轻易到达多糖。因此，药物通常在胃肠道上部释放，或者释药太慢，以至于系统不能显示出结肠特异性药物传递。

考虑到上述因素，可以认为提供一种基于多糖的组合物用以控制药物在结肠的传递，在本领域具有显著的进步。

发明内容

本发明的一个目的在于提供一种用于传递药物的组合物和药物剂型，其中该剂型为口服给药，将药物特异性传递到需要治疗的患者的结肠。

本发明的另一个目的在于提供一种用于结肠药物传递的组合物和药物剂型，其在胃肠道上部不崩解。

本发明的另一个目的在于提供一种用于传递口服给药药物的组合物和药物剂型，其在胃肠道上部无活性，其中该剂型为通过胃肠道上部，然后在需要治疗的患者结肠释放药物。

本发明的另一个目的在于提供一种用于结肠药物传递的组合物和药物剂型，其在靶位（结肠）迅速有效释放药物，减少治疗患者的全身副作用。

本发明的另一个目的在于提供一种用于结肠药物传递的组合物和药物剂型，其很容易制成适合于负载被传递的药物的剂型。

本发明的另一个目的在于提供一种用于治疗患者的方法，通过口服给药药物剂型和组合物，达到本发明前述的目的。

本发明的另一个目的在于提供一种用于制备药物剂型和组合物的方法，其可以达到本发明前述的目的。

本发明的一个方面是一种组合物和药物剂型，其被设计成将口服给药的药物传递到结肠，该组合物通过胃肠道上部而不释放药物，但在结肠靶位（特别是在升结肠）迅速有效释放药物，降低被治疗的患者的全身副作用。该组合物含有半乳甘露聚糖和多糖的混合物（在 pH 值大约为 7 或以上制备），优选果胶，其选自果胶，果胶衍生物，和它们的混合物。该组合物形成强弹性凝胶，其在胃液或肠液中基本上不溶解或崩解，因此保护药物不在胃肠道上部释放。当组合物到达结肠，由于果胶细胞溶解酶（pectinolytic enzymes）和半乳甘露聚糖酶的协同作用，组合物很容易崩解，使药物在结肠迅速释放。两种多糖的比例决定通过胃肠道的组合物的酶降解和剂型崩解速率，使组合物具体在结肠部位释放药物。更具体地，两种多糖混合物的比例和包衣厚度使组合物具体在结肠部位释放药物，如升结肠，横结肠，降结肠。

本发明另一方面提供了一种结肠特异性组合物和药物剂型，其含有本发明的结肠药物传递组合物和生理活性物质，不用另外进行肠包衣，与患者个体差异无关，如 pH 值和通过时间。本发明的组合物可以是包衣材料、硬胶囊囊材、或基质的形式。

附图说明

图 1 显示了用本发明的组合物包衣的布洛芬片的药物释放结果，其含有 15 mg/cm² 的重量比 4:1 的果胶和瓜耳胶，将其连续在模拟胃液(SGF)中保持 2 小时，模拟肠液(SIF)中保持 4 小时，在模拟结肠液(SCF; ■)或缓冲液(□)中保持 4 小时。

图 2 显示了 budesonide 小丸的药物释放结果，用 100 μ m 厚的本发明的重量比 4:1 的果胶和瓜耳胶包衣，将其连续在 SGF 中保持 2 小时，SIF 中 4 小时，SCF (●) 或缓冲液(O) 中 4 小时。

图 3 显示了药物释放结果，将糖芯用 100 μ m 厚的含有双氯酚酸钠和本发明的重量比 4:1 的果胶和瓜耳胶的混合物包衣，将其连续在 SGF 中保持 2 小时，SIF 中 4 小时，SCF(▲) 或缓冲液(△)中 4 小时。

发明详述

在公开和描述用于结肠药物传递的本发明组合物和方法前，应理解本发明不限于本文公开的具体结构、方法步骤和材料，因为可以对这些结构、方法步骤和材料进行变化。还应理解本文使用的术语只是为了描述具体实施方案，不是为了限制，因为本发明的范围只是通过后附的权利要求和其等同物限制。

必须注意，在说明书和后附的权利要求中，单数形式如“一个”、“一种”也包括复数形式，除非文中另有清楚指示。因此，例如提到组合物中含有“半乳甘露聚糖”包括一个或多个半乳甘露聚糖的混合物，提到“果胶盐”包括一个或更多的果胶盐，提到“一包衣层”包括一层或更多的包衣层。

在本发明的描述和权利要求中，使用了本发明定义的下列术语。

本文使用的“结肠特异性传递系统”和类似的术语指用于口服给药的装置和方法，其在结肠释放生理活性成份，而在胃肠道上部例如胃和小肠基本上不释放。

本文中使用的“药物”或“药理活性药物”或任何类似的术语是指适合于按照本领域以前方法和/或本发明所述方法给药的任何化学或生物学材料或化合物，其可以诱发生物学或药理学作用，其可以包括但不限于(1)对机体具有预防疾病作用和预防不需要的生物学作用，如预防感染，(2)减轻疾病引起的症状，减轻疾病引起的疼痛或炎症，和/或(3)减轻、减少或完全消除机体疾病。该效果可以是局部的，如提供局部麻醉作用，或也可以是全身性的。本发明不是涉及新药或新的某类活性药物。它只是限于药物传递方式，如本领域现有药物、或以后成为药物、和适合于本发明方法传递的药物。该物质包括宽范围的通常传递到机体的化合物。通常它包括但不

限于：抗感染药，如抗生素和抗病毒药；镇痛和镇痛组合物；减食欲药；杀虫药；抗关节炎药；止喘药；抗惊厥药；抗抑郁病药；抗糖尿病药；止泻药；抗组胺药；抗炎药；抗偏头痛制剂；止恶心药；抗肿瘤药；抗帕金森氏病药；止痒剂；安定药；退热药；止痉挛药；抗胆碱药；拟交感药；黄嘌呤衍生物；心血管制剂，包括钾和钙通道阻滞剂， β -阻滞剂， α -阻滞剂，和，抗心律失常药；抗高血压药；利尿药和抗利尿药；血管扩张药，包括冠状动脉、外周血管和脑血管；中枢神经系统兴奋药；血管收缩药；咳嗽和感冒药，包括解充血药；激素药，如雌二醇和其它甾体，包括皮质类固醇；催眠药；免疫抑制剂；剂肉松弛药；副交感神经阻滞药；神经兴奋药；镇静药；安定药；前生物药（probiotics）。通过本发明的方法，无论离子和非离子药物、高分子量和低分子量药物都能传递。

本文中使用的“营养物”是指影响机体营养或代谢过程的物质。营养物包括必要的营养成分，即对生长、正常功能和维持生命的营养物质，如蛋白质、矿物质、碳水化合物、脂肪和维生素，和次级营养物，即能刺激小肠微生物群落合成其它营养物的物质。

本文中使用的“诊断试剂”指用于进行化学反应，以检测或测定另一种物质的物质。

本文中使用的“模拟肠液”或“SIF”指一种组合物，其制备是通过将 6.8 g 单价碱的磷酸钾溶解在 250 ml 水中，然后加入 190 ml 0.2 N NaOH, 400ml 水和 10 g 胰液素，最后加入 0.2 N NaOH，将 pH 调节至 7.5，然后用水稀释至 1000 ml。

本文中使用的“模拟胃液”或“SGF”指一种组合物，其制备是将 2 g NaCl 和 3.2 g 胃蛋白酶溶解在 7 ml HCl 中，然后加水至 1000ml。得到流体 Ph 大约为 1.2。

本文中使用的“果胶衍生物”和类似术语包括果胶的阳离子盐，如果胶酸钠，果胶酸钾和果胶酸铵等。

本文中使用的“有效量”指药物或药理活性药物非毒性但足以达到所需局部或全身作用、在合理的利益/风险比率下达到任何医疗效果的剂量。营养物的有效量为足以提供选择性的营养受益的量。诊断试剂的有效量是指在选择性诊断测试或检测中足够有效的量。

本发明涉及结肠药物传递组合物，其包括(a)选自果胶、果胶衍生物、和它们的混合物的多糖，和(b)半乳甘露聚糖的混合物。该混合物的制备是通过将各种成分在 pH 值大约为 7 或以上的条件下与水性介质混合。

在本发明的优选实施方案中，组合物含有(a)果胶或果胶衍生物或它们的混合物，和(b)半乳甘露聚糖。该混合物在 pH 值大约为 7 或以上的条件下制备。各成分的比例只是通过功能性限定。然而，该组合物优选的多糖：半乳甘露聚糖的重量比为大约 50:50 至大约 99.9:0.01，更优选在大约 2:1 至大约 5:1。用本发明的组合物制备的包衣层通常具有的质量面积比范围大约在 1-100 mg/cm²，优选在 1-40 mg/cm²。硬胶囊壳通常厚度大约为 1-100 μm，优选 1-40 μm。

本发明的一个关键特征是与单独使用任一种多糖相比基于这两种多糖的混合物性质的改变，其在结肠中通过结肠细菌酶降解。当单独使用果胶或半乳甘露聚糖（如瓜耳胶或刺槐豆胶）用作药物载体，例如包衣材料，包衣很容易在模拟胃液(SGF)和模拟肠液(SIF)中溶解或崩解。然而在 pH 值大约为 7 或以上的条件下制备的这两种多糖混合物，产生一种强弹性和不溶凝胶，其在模拟胃液和模拟肠液中不溶，因此保证用该混合物包衣的药物在胃肠道上部不释放药物。另一方面，在结肠条件下，包衣通过果胶细胞溶解酶和半乳甘露聚糖酶降解，使制剂崩解，迅速释放药物。当制剂在 pH 低于 7 的条件下制备，包衣容易在胃肠道上部崩解和溶解。

果胶和半乳甘露聚糖都是通过结肠细菌酶降解。当果胶和半乳甘露聚糖的混合物到达结肠，通过结肠细菌酶的协同作用迅速降解。因此本发明的组合物可以防止药物在胃肠道上部失活，还可以在升结肠产生突发状药物释放，其优选用于治疗局部结肠疾病，如溃疡性结肠炎和节段性回肠炎（Crohn's disease）。因此，与已知的药物传递系统相比，本发明的组合物可以成功地用于在结肠的特异性药物传递。

制备该混合物时的 pH 值是组合物性质的决定因素。本文提供的实验数据表明：该混合物在 pH 值大约为 7 或以上的条件下制备的膜比混合物在 pH 低于 7 的条件下制备的膜更坚固、更有弹性、更不易溶解。另外，在 pH 低于 7 的条件下制备的混合物所制成的膜易溶于 SIF，而在 pH 值大约为 7 或以上的条件下制备的混合物所制成的膜在 SIF 中溶解很少或一点

都不溶。果胶或半乳甘露聚糖在水性介质中都溶解。pH 低于 7，在果胶和半乳甘露聚糖之间没有粘合力，而 pH 大约为 7 或以上时，可能由于果胶和半乳甘露聚糖相互作用，形成特异性复合凝胶。半乳甘露聚糖是一种非凝胶性多糖，当与一些多糖混合时，可以协同形成凝胶。据认为，粘合力为氢键结合、疏水力和形成交汇区的协同作用。多糖链在 pH 为 7 或以上时的构象改变产生强的相互作用。协同凝胶形成和果胶与半乳甘露聚糖的相互作用参见 C.M.D. Iain 等, *Adv. Carbohydrate. Chem. Biochem.* 31, 241-312(1975)。

两种多糖的比例决定通过胃肠道的组合物酶降解和制剂崩解的速率，使组合物特定在结肠释放药物。更具体地，两种多糖的比例使组合物更具体在结肠释放药物，如升结肠，横结肠，降结肠。在两种多糖之间，半乳甘露聚糖（例如瓜耳胶）越多，在 SIF 溶解越少，由结肠酶降解也越少。通过增加半乳甘露聚糖的比例，组合物可以在升结肠后释放药物，如横结肠或降结肠。

另外，通过改变制剂的大小，可以控制药物的释放部位。可以选择包衣层的厚度和制剂中药物的加入量，以获得在结肠特别部位释放。因此，半乳甘露聚糖的比例和组合物的大小是决定药物在结肠释放部位的重要因素。通过在制备按照本发明的制剂时考虑这些因素，药物释放可以选择靶向在升结肠，或更远在横结肠或降结肠。

本发明的另一项改进是该组合物可以用于不同的剂型。该组合物可以用作片剂，软胶囊，颗粒剂，种芯 (seeds) 等的包衣材料。并且，它还可以成功地用于硬胶囊和基质小丸。

该组合物可以用于传递多种生理活性成份。例如，局部作用药物，如治疗 IBD，节段性回肠炎 (Crohn's disease)，轻泻，结肠癌的药物；全身系统药物，如肽和蛋白质药物，钙拮抗剂，止喘药，降血糖药，治疗风湿药等，可以应用本发明的组合物负载，传递到结肠。同样可以将营养物负载，传递到结肠，以达到更好的吸收。并且，组合物中可以包括药物可接受的赋型剂。

因为本发明组合物中的果胶和半乳甘露聚糖在结肠特异性降解，由于结肠酶活性的协同作用，药物在结肠迅速释放。与本发明相比，以前的制

剂释放非常缓慢，在结肠逐渐崩解、溶解、释放药物。酶活性的协同作用参见 T. Ooya 等, Proc. Int'l Symp. Control. Rel. Bioact. Mater. 25, 731-732(1998)。

如上所述，本发明的组合物可以用作包衣材料，硬胶囊壳材或基质。

可以用于本发明组合物和制剂的药物的有代表性的例子包括：5-氨基水杨酸，balsalazide，偶氮水杨酸，布洛芬，氢化波尼松，地塞米松，布地缩松，倍氯米松，fluticasone，tioxcortal，氢化可的松，甲硝哒唑，环孢菌素，甲氨蝶呤，哌双咪酮，5-氟尿嘧啶，双乙酰氧苯基甲基吡啶，番泻(senna)，胰岛素，后叶加压素，生长激素，菌落刺激因子，降血钙素，免疫球蛋白，格列本脲(glibenclimide)，硫氮酮，异搏定，硝苯地平，巯甲丙脯氨酸，贝那普利，依那普利，茶碱，萘普生，环氟拉嗪，阿昔洛韦，奥美拉唑，洛伐它丁，阿仑特罗，去氨加压素，二甲双胍，甲氧乙心安，西沙必利，四氢氨基吡啶，它们的混合物和微生物调节剂(probiotics)。并且，本发明的药物组合物可以包括诊断试剂和营养物作为活性物质。可以用于本发明药物组合物的活性物质不限于上面提到的那些。

本发明的组合物和制剂不限于上面提到的实施方案，本领域熟练技术人员可以做出改变。本发明可以通过有代表性的实施例解释，提供这些实施例只是为了举例说明本发明的某些方面。因此，它们绝不是为了限制本发明范围。

具体实施方式

实施例 1：由组合物制成的膜的制备

将果胶和瓜耳胶(4:1 w/w)混合，溶解在蒸馏水中，至最终浓度为2%(w/v)。将几等份用 Na_2CO_3 将混合物的 pH 调节至 4, 5, 6, 7, 8, 和 10。将每份在聚四氟乙烯板上浇铸制成厚度 150 μm 的薄膜。

还制备一些其它样品，其中将刺槐豆胶代替瓜耳胶，样品的 pH 调节到 4 和 8。将膜浇铸并干燥。这些干燥膜的厚度为 150 μm 。

还制备一些其它样品，其中将果胶溶解在蒸馏水中，用 Na_2CO_3 将 pH 调节到 4 和 8。将样品浇铸并干燥。这些干燥膜的厚度也为 150 μm 。

最后，将瓜耳胶和刺槐豆胶在 pH 7 和 14 下如上所述制备膜。这些干

燥膜的厚度也为 $150\ \mu\text{m}$ 。

将所有制备的膜切成 $1\ \text{cm} \times 1\ \text{cm}$ 的小片。将样品称重，进行溶解实验。用于测试溶解性的介质为模拟肠液(SIF)。在 SIF 6 小时后，从介质中取出样品，清洗，干燥。然后将干燥样品称重，与测试前的重量相比较。

该实验的结果如表 1 所示($n = 3$)

薄膜	6 小时后剩余百分比
果胶/瓜耳胶, pH 4	0
果胶/瓜耳胶, pH 5	0
果胶/瓜耳胶, pH 6	16 ± 3
果胶/瓜耳胶, pH 7	61 ± 3
果胶/瓜耳胶, pH 8	70 ± 4
果胶/瓜耳胶, pH 10	71 ± 3
果胶/刺槐豆胶, pH 4	0
果胶/刺槐豆胶, pH 8	62 ± 5
果胶, pH 4	0
果胶, pH 8	0
瓜耳胶, pH 7	0
瓜耳胶, pH 14	0
刺槐豆胶, pH 7	0
刺槐豆胶, pH 14	0

从表 1 可以发现在 pH 为 7 或以上时用果胶和瓜耳胶或果胶和刺槐豆胶混合物制备的膜在模拟肠液(SIF)中不易溶解。在 pH 低于 7 制备的同样混合物的膜，和只有一种多糖制备的膜，无论 pH 如何，都容易溶解。因此，本发明的用于结肠药物传递的组合物要求至少两种多糖的混合物，例如果胶和半乳甘露聚糖，制备环境的 pH 大约为 7 或以上。

实施例 2：抗张强度的测定

按照实施例 1 的方法将果胶和瓜耳胶混合物 (4:1 w/w) 在 pH 4 或 8 下制成膜。将膜切成 $1 \times 7\ \text{cm}$ 大小。然后在 Instron 抗张强度测试器下测定抗张强度。结果如表 2 所示($n = 6$)。

表 2		
薄膜	断裂负荷(g)	最大应变 (%)
果胶/瓜耳胶, pH 4	130.5±12.1	60.93±10
果胶/瓜耳胶, pH 8	395.6±16	115.7±8.5

结果表明, 与 pH 低于 7 制备的制备的膜相比, 在 pH 大约为 7 或以上制备的制备的膜具有更好的张力性质。

实施例 3: 用该组合物片剂包衣

含有 100 mg 作为模型药的布洛芬的片剂用按照实施例 1 方法制备的组合物包衣。果胶与瓜耳胶的重量比为 4:1, pH 调节至 8。用 Hi-Coater (HCT-MINI, Freund Ind., 日本)进行包衣, 包衣量为 8 mg/cm², 15 mg/cm², 26 mg/cm², 和 35 mg/cm²。

另外含有 100 mg 作为模型药的布洛芬的片剂用按照实施例 1 方法制备的组合物包衣, 其中将刺槐豆胶代替瓜耳胶。果胶与刺槐豆胶的重量比为 4:1, pH 调节至 8。用 Hi-Coater (HCT-MINI, Freund Ind., 日本)进行包衣, 包衣量为 15 mg/cm²。

含有 100 mg 作为模型药的布洛芬的对照片剂用三种其它组合物包衣。每种组合物组成为 pH 为 4 的果胶与瓜耳胶 (重量比为 4:1), pH 为 4 的果胶与刺槐豆胶 (重量比为 4:1), pH 为 8 的同样浓度的果胶。包衣厚度为 15 mg/cm²。

应用崩解测试仪(DT-400, Fine Scientific Instrument, 韩国), 在模拟胃液 (SGF)、模拟肠液(SIF)中进行崩解实验 24 小时。SGF 和 SIF 按照美国药典制备, 相关部分在本文引用作为参考, 其已在本文概述。SCF 为 50 mM 磷酸盐缓冲液, 26 pg/ml Pectinex Ultra SPL(Novo Nordisk), 和 20 unit/ml 半乳甘露聚糖酶(Novo Nordisk)。

另外, 还在排泄物溶液中进行崩解测试, 其按照 Macfarlane 等方法修改制备, J.Appl.Bacteriol. 60, 195(1986), 在本文引用作为参考。

所有的崩解测试结果如表 3 所示, 表示为崩解时间。

表 3				
包衣	SGF	SIF	SCF	排泄物溶液
果胶/瓜耳胶 8 mg/cm ²	ND ^a	ND	45 分	75 分
果胶/瓜耳胶 15 mg/cm ²	ND	ND	60 分	120 分
果胶/瓜耳胶 26 mg/cm ²	ND	ND	150 分	190 分
果胶/瓜耳胶 35 mg/cm ²	ND	ND	470 分	510 分
果胶/瓜耳胶 PH 4, 15 mg/cm ²	120 分	60 分	30 分	- ^b
果胶/刺槐豆胶, pH 8, 15 mg/cm ²	ND	ND	60 分	120 分
果胶/刺槐豆胶, pH 4, 15 mg/cm ²	120 分	60 分	30 分	-
果胶	120 分	30 分	21 分	-

a 在 24 小时没有崩解

b 没有测定

实施例 4：药物释放测试

按照本发明组合物包衣的片剂进行药物释放实验。这些片剂按照实施例 3 的方法进行制备，包衣量为 15 mg/cm²。片剂连续在 SGF 中保持 2 小时，SIF 中 4 小时，SCF 或 50 mM 磷酸盐缓冲液中 4 小时。通过 HPLC (HP-1100, Hewlett-Packard, 柱: μ Bondapak C-18) 每小时测定布洛芬释放量。结果如图 1 所示。

在 SGF 和 SIF 中药物释放很少，在对照缓冲液(SCF 没有酶)中药物释放很少。而基本上所有的药物在 SCF 中 1 或 2 小时内释放。从药物释放测试数据表明：该组合物可以保护负载药物在为肠道上部不释放，药物的释

放只依赖于结肠酶，与 pH 和经过胃肠道时间无关。

实施例 5：组合物比例的变化

含有 100 mg 作为模型药的布洛芬的片剂用按照实施例 3 方法制备的组合物包衣。果胶与瓜耳胶的比例为 4:1、4:1.5 和 4:2，所有制剂 pH 调节至 8。包衣应用 Hi-Coater (HCT-MINI, Freund Ind., 日本) 进行，包衣量为 15 mg/cm²。

应用崩解测试仪(DT-400, Fine Scientific Instrument, 韩国)，在模拟胃液(SGF)、模拟肠液(SIF)中进行崩解实验 24 小时。SGF 和 SIF 按照如上制备，即按照美国药典制备。SCF 含有 50 mM 磷酸盐缓冲液，26 pg/ml Pectinex Ultra SPL(Novo Nordisk)，和 20 unit/ml 半乳甘露聚糖酶(Novo Nordisk)。

不用 SCF，而将排泄物溶液用作崩解测试的介质。其按照 Macfarlane 等方法修改制备，J.Appl.Bacteriol. 60, 195(1986)。所有崩解测试结果如表 4 所示，表示为崩解时间。

表 4				
包衣	SGF	SIF	SCF	排泄物
果胶:瓜耳胶 4:1	ND ^a	ND	60 分	120 分
果胶:瓜耳胶 4:1.5	ND	ND	180 分	270 分
果胶:瓜耳胶 4:2	ND	ND	485 分	495 分

a 在 24 小时没有崩解

清楚地表明改变组合物的比例，可以延缓在结肠的降解时间，由此控制药物在升结肠，横结肠，或降结肠的释放。

实施例 6：软胶囊和硬胶囊的包衣

填充有矿物油的软胶囊和填充有布地缩松小丸的硬胶囊，按照实施例 3 的方法，应用本发明的组合物包衣。果胶与瓜耳胶的比例为 4:1，pH 调节至 8。包衣量为 15 mg/cm²。

将包衣胶囊在上述条件下进行崩解测试。还在上述条件下进行排泄物

崩解测试。结果如表 5 所示，表示为崩解时间。

表 5				
	SGF	SIF	SCF	排泄物
软胶囊	ND ^a	ND	60 分	120 分
硬胶囊	ND	ND	60 分	120 分

a 在 24 小时没有崩解

实施例 7：小丸的包衣

应用流化床造粒机(GPCG-I, Glatt)制备含有布地缩松的小丸。然后应用流动包衣机 (Flow-Coater) 将小丸用按照本发明的组合物包衣。包衣膜厚度大约为 100 μ m。将包衣小丸填充到凝胶硬胶囊，进行药物释放测试。将制剂在 SGF 中保持 2 小时，SIF 中保持 4 小时，然后在 SCF 中保持 4 小时，进行测试。作为对照，在进行 SCF 中保持时，将一半样品保持在没有 Pectinex 和半乳甘露聚糖酶的 SCF 中，即缓冲液。应用 HPLC (HP-1100, Hewlett-Packard, 柱: μ Bondapak C-18)每小时测定布地缩松的释放。类似于包衣片剂的结果如图 2 所示。

结果表明在 SGF 和 SIF 中药物释放很少，在没有酶的 SCF 缓冲液(对照)中药物释放也很少。但是在 SCF 中，药物在 1 或 2 小时内完全释放。结果表明该组合物可以保护负载药物在为肠道上部不释放，其释放只依赖于结肠酶。并且，释放与 pH 和经过胃肠道时间无关。包衣片和小丸的结果一致。

实施例 8：硬胶囊的制备

按照常规插模 (pin molder) 制备。厚度大约 100 μ m。硬胶囊中填充有含有布地缩松的小丸 (未包衣)，按照实施例 7 的方法进行崩解测试。结果基本上类似于包衣片剂在 SGF 或 SIF 中没有检测到崩解。在 SCF 中 75 分钟完全崩解，在排泄物溶液中 132 分钟内完全崩解。该结果表明按照本发明的组合物可以成功地应用于硬胶囊的壳材。

实施例 9：基质小丸的制备

含有双氯酚酸钠的基质小丸应用流化床造粒机(GPCG-I, Glatt)制备。将按照本发明的组合物和药物包衣到优质糖芯上。按照实施例 4 的方法测试制备小丸的药物释放。结果类似于布洛芬和布地缩松的结果，如图 3 所示。

如上所述，本发明的组合物和药物制剂，其含有多糖，优选果胶和半乳甘露聚糖，在 pH 大约为 7 或以上的条件下制备。组合物在胃肠道上部不降解或崩解，但在结肠中通过结肠细菌酶有效降解，由此可以将组合物中含有的活性物质选择性传递到结肠。可以仅仅通过调节组合物中半乳甘露聚糖与果胶比例，或通过调节组合物中制剂的大小，选择药物靶向部位。既然组合物中的每个成份只由结肠酶降解，由于酶反应的协同作用，可以获得药物的爆发式释放。另外，组合物的降解不依赖于通过胃肠道上部的时间和胃肠道上部的 pH。使药物特异、有效地传递到结肠。

尽管参照具体实施方案描述了本发明，应理解本领域熟练技术人员可以做出多种修改和改变，这些修改也落在通过后附权利要求限定的本发明的范围内。

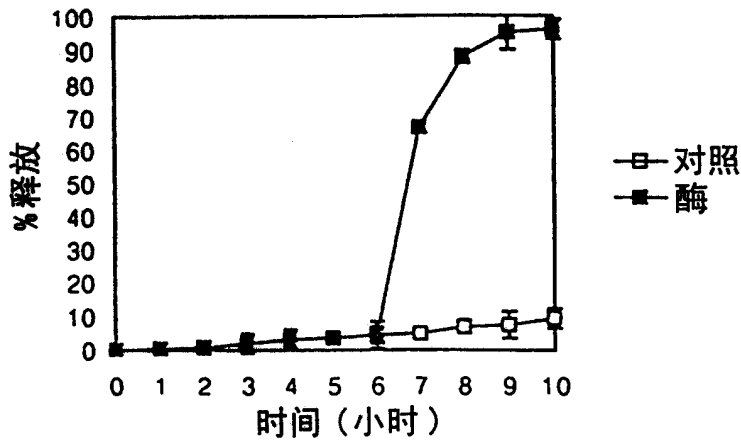


图 1

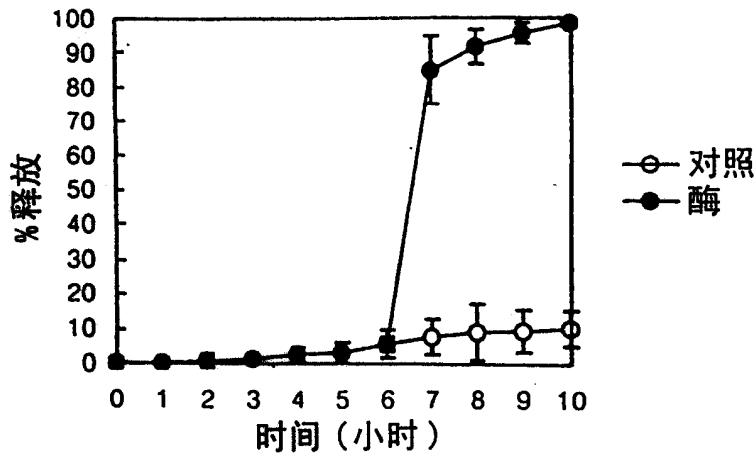


图 2

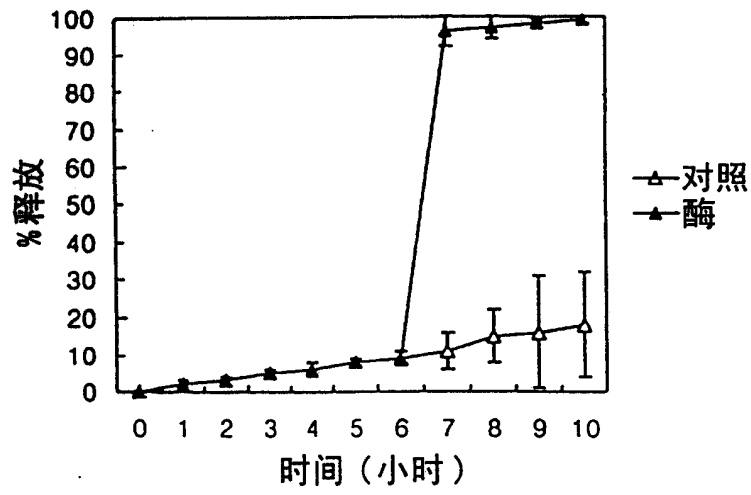


图 3