



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103221032 A

(43) 申请公布日 2013. 07. 24

(21) 申请号	201180054627. X	<i>A61K 31/415</i> (2006. 01)
(22) 申请日	2011. 05. 23	<i>A61K 47/24</i> (2006. 01)
(30) 优先权数据		<i>A61J 1/00</i> (2006. 01)
	2522/MUM/2010 2010. 09. 13 IN	<i>A61K 9/28</i> (2006. 01)
	2539/MUM/2010 2010. 09. 14 IN	<i>A61K 47/48</i> (2006. 01)
		<i>G01N 1/00</i> (2006. 01)
(85) PCT申请进入国家阶段日	2013. 05. 13	
(86) PCT申请的申请数据	PCT/GB2011/000785 2011. 05. 23	
(87) PCT申请的公布数据	W02012/035283 EN 2012. 03. 22	
(71) 申请人	西普拉有限公司	
地址	印度孟买	
(72) 发明人	施里尼瓦斯·马杜卡尔·普拉恩达利 吉纳·麦赫特拉	
(74) 专利代理机构	北京康信知识产权代理有限 责任公司 11240	
代理人	余刚 张英	
(51) Int. Cl.	<i>A61K 9/00</i> (2006. 01)	
	<i>A61K 9/12</i> (2006. 01)	

权利要求书2页 说明书19页 附图1页

(54) 发明名称
药物组合物

(57) 摘要

一种颗粒形式的包含利福昔明的组合物, 其中基本上所有的颗粒都具有小于或等于 2 微米的粒径。

1. 一种颗粒形式的包含利福昔明的组合物,其中基本上所有的所述颗粒都具有小于或等于 2 微米的粒径。

2. 根据权利要求 1 所述的组合物,其中基本上所有的所述颗粒都具有小于或等于 1 微米的粒径。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的组合物,进一步包含至少一种表面稳定剂、至少一种增粘剂和 / 或至少一种聚合物,其中基本上所有的所述颗粒都具有小于或等于 2 微米的粒径。

4. 根据权利要求 3 所述的组合物,其中基本上所有的所述颗粒都具有小于或等于 1 微米的粒径。

5. 根据权利要求 3 或 4 所述的组合物,其中所述表面稳定剂是表面活性剂。

6. 根据权利要求 5 所述的组合物,其中所述表面活性剂是两性、非离子、阳离子或阴离子表面活性剂。

7. 根据权利要求 5 或 6 所述的组合物,其中所述表面活性剂是聚山梨醇酯;十二烷基硫酸钠(月桂基硫酸钠);月桂基二甲基氧化胺;多库酯钠;十六烷基三甲基溴化铵(CTAB);聚乙氧基醇;聚氧乙烯山梨糖醇酐;辛苯聚醇;N,N-二甲基十二烷基胺-N-氧化物;十六烷基三甲基溴化铵;聚乙二醇 10 月桂基醚、玻雷吉、胆汁盐如脱氧胆酸钠或胆酸钠;聚氧乙烯蓖麻油;壬基酚乙氧基化物;环糊精;卵磷脂;甲苄索氯铵;羧酸盐/酯;磺酸盐/酯;石油磺酸盐/酯;烷基苯磺酸盐/酯;萘磺酸盐/酯;和烯烃磺酸盐/酯;硫酸盐/酯表面活性剂;烷基硫酸盐/酯;硫酸化天然油或脂;硫酸酯;硫酸化烷醇酰胺;烷基酚,可选的乙氧基化物和硫酸化物;乙氧基化的脂肪醇;聚氧乙烯类;羧酸酯;聚乙二醇酯;脱水山梨醇酯或其乙氧基化衍生物;脂肪酸的二醇酯;羧酸酰胺;单烷醇胺缩合物;聚氧乙烯脂肪酸酰胺;季铵盐;胺与酰胺连接物;聚氧乙烯烷基胺;N,N,N,N-四取代乙二胺;2-烷基-1-羟乙基-2-咪唑啉;N-椰油-3-氨基丙酸或其钠盐;N-牛脂-3-亚氨基二丙酸二钠盐;N-羧甲基-n-二甲基-n-9-十八烷基氢氧化铵;n-椰油胺乙基-n-羟乙基甘氨酸钠盐;或它们的混合物。

8. 根据权利要求 5、6 或 7 所述的组合物,其中所述表面活性剂是多库酯钠和 / 或十二烷基硫酸钠。

9. 根据权利要求 3 至 8 中任一项所述的组合物,其中所述增粘剂是乳糖;蔗糖;甘蔗糖;水解淀粉如麦芽糖糊精;或它们的混合物。

10. 根据权利要求 9 所述的组合物,其中所述增粘剂是蔗糖。

11. 根据权利要求 3 至 10 中任一项所述的组合物,其中所述聚合物是羟丙基纤维素;羟甲基纤维素;羟丙基甲基纤维素;甲基纤维素聚合物;羟乙基纤维素;羧甲基纤维素钠;羧基亚甲基羟乙基纤维素和 / 或羧甲基羟乙基纤维素;丙烯酸类聚合物如丙烯酸、丙烯酰胺、和马来酸酐聚合物和共聚物;或它们的掺混物;或它们的混合物。

12. 根据权利要求 12 所述的组合物,其中所述聚合物是羟丙基甲基纤维素。

13. 根据前述任一项权利要求所述的组合物,其中基本上所有的所述颗粒都具有大于 1 纳米的粒径。

14. 根据前述任一项权利要求所述的组合物,进一步包括药用载体,其中所述颗粒已被吸附到所述载体表面上。

15. 一种药物组合物,包含根据权利要求 1 至 14 中任一项所述的组合物。

16. 一种药物组合物, 包含根据权利要求 1 至 15 中任一项所述的组合物, 与药用载体组合。

17. 根据权利要求 16 所述的药物组合物, 其中所述载体包括: 一种或多种稀释剂或填充剂; 一种或多种粘合剂; 一种或多种润滑剂; 一种或多种助流剂; 一种或多种崩解剂; 一种或多种防腐剂; 一种或多种保湿剂; 一种或多种溶液缓凝剂; 一种或多种吸附促进剂; 一种或多种润湿剂; 一种或多种吸附剂; 一种或多种缓冲剂; 或它们的混合物。

18. 根据权利要求 16 或 17 所述的药物组合物, 用于口服、眼内、非肠道内、脑池内、阴道内、腹膜内、或口腔给予。

19. 根据权利要求 16 或 17 所述的药物组合物, 用于口服给予。

20. 根据权利要求 17 至 19 中任一项所述的药物组合物, 是固体口服剂型。

21. 根据权利要求 19 或 20 所述的药物组合物, 是胶囊剂、片剂、粉剂、或颗粒剂的形式。

22. 根据权利要求 20 或 21 所述的药物组合物, 进一步包括肠溶包衣。

23. 根据权利要求 1 至 14 中任一项所述的组合物, 用于治疗细菌感染。

24. 根据权利要求 1 至 14 中任一项所述的组合物在制备用于治疗细菌感染的药物中的应用。

25. 一种治疗细菌感染的方法, 包括向需要其的受试者给予治疗有效量的根据权利要求 1 至 14 中任一项所述的组合物。

26. 一种用于制备药物组合物的方法, 该方法包括以下步骤: 均质化利福昔明、至少一种表面稳定剂、至少一种增粘剂、和至少一种聚合物以在所述表面活性剂、所述增粘剂和所述聚合物中生成利福昔明的均质化的分散体; 磨制所述均质化的分散体以生成具有小于或等于 2 微米的粒径的颗粒淤浆; 以及将所述经磨制的淤浆吸附于载体上以形成颗粒剂。

药物组合物

技术领域

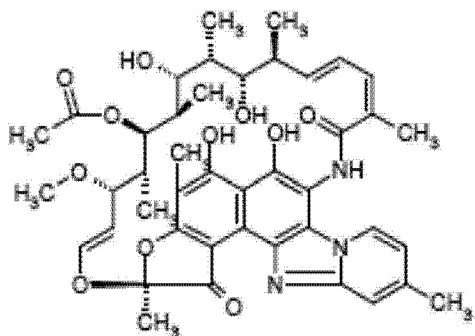
[0001] 本发明涉及一种包含抗菌药物的药物组合物,一种用于制备这种药物组合物的方法,及其用于结肠疾病的治疗和/或预防。

背景技术

[0002] 高度有效药物制剂发展的一个主要障碍是很多药物的水溶性差。由制药公司识别的大约 40% 的潜在药物在水中的溶解性差,这极大地阻碍了其临床使用。低水溶解度限制了这些药物的生物利用度和吸收。

[0003] 利福昔明(Rifaximin)是一种半合成的抗生素,属于表现体外抗革兰氏阳性、革兰氏阴性和厌氧菌活性的抗菌药物的利福霉素类。利福昔明通过抑制细菌的核糖核酸(RNA)合成起作用。利福昔明化学命名为[(2S, 16Z, 18E, 20S, 21S, 22R, 23R, 24R, 25S, 26S, 27S, 28E)-5, 6, 21, 23, 25-五羟基-27-甲氧基-2, 4, 11, 16, 20, 22, 24, 26-八甲基-2, 7(环氧基十五烷基-[1, 11, 13]三烯亚氨基)苯并呋喃并[4, 5-e]吡啶并[1, 2,-a]-苯并咪唑-1, 15(2H)-二酮, 25-乙酸酯]([(2S, 16Z, 18E, 20S, 21S, 22R, 23R, 24R, 25S, 26S, 27S, 28E)-5, 6, 21, 23, 25-pentahydroxy-27-methoxy-2, 4, 11, 16, 20, 22, 24, 26-octamethyl-2, 7(epoxypentadeca-[1, 11, 13]tri enimino)benzofuro[4, 5-e]pyrido[1, 2-a]-benzimidazole 1, 15(2H)-dione, 25-acetate])。利福昔明具有以下化学式。

[0004]



[0005] 已表明利福昔明用于治疗因大肠杆菌的非侵入性菌株引起的旅客(traveler)的腹泻,大肠杆菌是一种不能透过胃肠(GI)黏膜的微生物,因此保持与胃肠流体的接触。利福昔明在预防和治疗旅客的腹泻中是非常有效的,具有较少的副作用和低的发展抗生素耐性的风险。

[0006] 还批准利福昔明用于以下病状的治疗,其病因部分或完全由于肠道急性和慢性持续感染革兰氏阳性和革兰氏阴性细菌,具有腹泻综合症、改变的肠道微生物菌群、夏季腹泻类事件、旅客腹泻和小肠结肠炎、在胃肠道手术中感染性并发症的手术预防前后、以及高氨血症治疗中作为辅剂(coadjuvant)。

[0007] 利福昔明是一种水溶性差和最小吸收(<0.4%)的药物,具有体外抵抗含肠道病原体的肠革兰氏阴性菌活性。[Gerard L et al., Rifaximin, a non-absorbable rifamycin antibiotic for use in nonsystemic gastrointestinal infections. Expert Review of

Anti-infective therapy, 3(2), 201-211, (2005)]。

[0008] 也已报道了由于其化学和物理特性,利福昔明以可忽略的全身吸收为特征, [Descombe J J et al., Pharmacokinetic study of rifaximin after oral administration in healthy volunteers. International Journal of Clinical Pharmacology Research, 14(2), 51-56, (1994)]。

[0009] 已描述了利福昔明具有类似于利福平活性的抗菌活性 [Venturini A.P. and Marchi E., Chemioterapia, 5(4), 257-256, (1986)]。然而,其作用机理不同于利福平,即,口服给予后其不通过全身途径吸收 [Venturini A.P., Chemotherapy, 29, 1-3, (1983) and Cellai L. et al., Chemioterapia, 3, (6), 373-377, (1984)],这是由于该化合物的兼性离子性质,其不能被胃肠道吸收 [Marchi E. et al., Journal of Medicinal Chemistry., 28, 960-963, (1985)]。

[0010] 因此,除了水溶性差之外,利福昔明没有全身吸收,这产生了对配制合适的利福昔明制剂的挑战。

[0011] 目前利福昔明可作为片剂、颗粒剂用于口服混悬剂和软膏剂,在欧洲和美国以及许多其它国家市售。例如目前在 **Xifaxan[®]** 商标名称下的以 200mg 剂量市售的用于旅客腹泻的片剂。

[0012] W02007/047253 公开了使用羟基丁烯基环糊精增加抗真菌唑水性溶解度的方法。

[0013] W02010/067072 公开了利福昔明的复合物和制备这种复合物的方法。

[0014] EP0858804 公开了口服利福昔明组合物用于治疗来自隐孢子虫病 (cryptosporidiosis) 的腹泻。该专利中公开的利福昔明制剂以片剂、胶囊剂、糖衣片剂、颗粒剂或糖浆剂的形式用于口服给予。

[0015] US5352679 公开了在制剂中使用利福昔明用于治疗由幽门螺杆菌引起的胃消化不良。该专利中公开的利福昔明制剂以片剂、胶囊剂、糖衣片剂、颗粒剂或糖浆剂的形式用于口服给予。

[0016] 已经采用了几种策略和制剂来克服这些溶解性和差的全身吸收的限制。虽然已有现有策略,如用环糊精复合药物、结合至树状聚合物、离子化药物的成盐以及使用已表明提高药物溶解度的共溶剂,但是可以改善药物吸收的增溶方法仍然是非常期望的。

[0017] 因此,仍然存在开发和配制利福昔明的合适的组合物的需要,以克服在现有技术中所提到的问题。

发明内容

[0018] 发明目的

[0019] 本发明的目的是提供一种具有增加的表面积和溶解性的纳米利福昔明的药物组合物。

[0020] 本发明的另一个目的是提供一种制备包含纳米利福昔明的药物组合物的方法。

[0021] 本发明的又一个目的是提供一种治疗和 / 或预防结肠疾病的方法,该方法包括给予包含纳米利福昔明的药物组合物。

[0022] 发明概述

[0023] 根据本发明的一个方面,提供了一种包含利福昔明或其药用盐、溶剂化物、衍生

物、水合物、对映体、多形体、前药、复合物、或其混合物的药物组合物。

[0024] 根据本发明的另一方面,提供了一种包含利福昔明或其药用盐、溶剂化物、衍生物、水合物、对映体、多形体、前药、复合物、或其混合物的药物组合物,其中利福昔明在纳米范围内。

[0025] 根据本发明的又一个方面,提供了一种制备包含利福昔明或其药用盐、溶剂化物、衍生物、水合物、对映体、多形体、前药、复合物、或其混合物的药物组合物的方法,其中利福昔明在纳米范围内。

[0026] 根据本发明进一步的方面,提供了一种使用包含利福昔明或其药用盐、溶剂化物、衍生物、水合物、对映体、多形体、前药、复合物、或其混合物的药物组合物治疗和 / 预防结肠疾病的方法,其中利福昔明在纳米范围内。

具体实施方式

[0027] 利福昔明是一种水溶性差的药物,表现为最小吸收。由于其化学和物理特性,利福昔明还可忽略的全身吸收为特征,因此难以以任何合适的剂量形式配制利福昔明。

[0028] 本发明人已发现,通过将利福昔明纳米化提高了利福昔明的溶解性,从而达到较好的局部治疗效果,例如在结肠中。

[0029] 疏水性或难溶性药物的纳米化一般涉及通过化学沉淀(自下而上技术)或分解(disintegration)(自上而下技术)产生药物纳米晶体。可以使用不同的方法减小疏水性或水溶性差的药物的粒径。[Huabing Chen et al., discusses the various methods to develop nanoformulations in “Nanonization strategies for poorly water-soluble drugs,” Drug Discovery Today, Volume00, Number00, March2010]

[0030] 纳米化使得利福昔明颗粒的表面积暴露的增加,致使溶解速率增加。

[0031] 因此,本发明提供了包含利福昔明的药物组合物,其中利福昔明在纳米范围内。

[0032] 术语“利福昔明”在广义上使用,不仅包括“利福昔明”本身,还包括其药用盐、药用溶剂化物、药用水合物、药用对映体、药用衍生物、药用多形体、药用前药、药用复合物等。

[0033] 本发明的纳米颗粒可以通过任何方法获得,如,但不限于,磨制、沉淀和均质化。

[0034] 本发明的药物组合物包括具有有效粒径范围小于 2000nm,优选小于 1000nm 的利福昔明。

[0035] 根据本发明的一个实施方式,磨制过程包括将利福昔明颗粒分散于液体分散介质中,其中利福昔明可溶性差,随后在研磨介质存在下施用机械装置,降低利福昔明的粒径至期望的有效平均粒径。

[0036] 根据本发明的另一个实施方式,沉淀过程涉及通过药物晶体的成核和生长,形成结晶或半结晶利福昔明纳米颗粒。在典型地过程中,药物分子首先以超饱和浓度溶解在适当的有机溶剂中,如丙酮、四氢呋喃或 N- 甲基 -2- 吡咯烷酮,以使得药物晶种(seed)能够成核。然后通过加入稳定剂,如表面活性剂存在下,添加有机混合物至反溶剂(antisolvent),如水中,形成药物纳米晶体。溶剂和稳定剂的选择和混合过程是控制药物纳米晶体的尺寸和稳定性的关键因素。

[0037] 根据本发明的另一个实施方式,均质化过程涉及在高压(500-2000 巴)下,使晶体利福昔明和稳定剂的悬浮液通过均质器的狭缝。该压力产生强大的破坏力,如气穴、碰撞和

剪切,这使粗颗粒分解成纳米颗粒。

[0038] 根据本发明的又一个实施方式,高压均质化过程包括使利福昔明预悬浮(包含纳米范围内的利福昔明),其通过在水性表面活性剂存在下使利福昔明经受空气喷射磨制。然后使预悬浮液经受高压均质化,其中其通过约 $25\text{ }\mu\text{m}$ 的非常小的均质器缝隙,这产生高的流速。高压均质化是基于气穴现象的原则(即,在液体中蒸汽泡的形成、生长、和破裂崩溃(implosive collapse))。

[0039] 根据本发明的又一个实施方式,喷雾冷冻干燥过程涉及使含水利福昔明雾化至装有低温液体(液氮)或卤烃制冷剂如含氯氟烃或氟烃的喷雾室中。在液滴固化后,通过升华除去水。

[0040] 根据本发明的又一个实施方式,超临界流体技术过程涉及在超临界流体二氧化碳中,由分散体的利福昔明的受控结晶。

[0041] 根据本发明的另一个实施方式,双乳液/溶剂蒸发技术过程涉及制备油/水(o/w)乳液,随后通过蒸发除去油相。通过在含乳化剂的含水溶液中,乳化包含利福昔明、聚合物和有机溶剂的有机相制备乳液。有机溶剂从聚合物相扩散出并扩散至水相中,然后蒸发,形成载有利福昔明的(rifaximin-loaded)聚合物纳米颗粒。

[0042] 根据本发明的进一步实施方式,PRINT(非润湿性模板粒子复制技术)过程涉及利用能够高分辨率压印光刻的低表面能氟聚合模具,以制备各种有机颗粒。PRINT可以将利福昔明的粒径范围精确地控制为从 20nm 至大于 100nm。

[0043] 根据本发明的一个进一步的实施方式,热凝聚过程涉及使用毛细管气溶胶(气雾剂, aerosol)发生器(CAG)以由利福昔明溶液产生高浓度凝聚亚微米至微米级气溶胶。

[0044] 根据本发明的又一个进一步的实施方式,超声波处理过程涉及在颗粒合成或沉淀过程中应用超声,其产生较小的利福昔明颗粒和增加的尺寸均一性。

[0045] 根据本发明的另一个实施方式,喷雾干燥过程涉及在室温下供给进料溶液并泵送其通过喷嘴,在喷嘴处被喷嘴气体雾化。然后在特定室内,通过预热的干燥气体干燥经雾化的溶液以从系统中除去水分,从而形成利福昔明的干颗粒。

[0046] 根据本发明优选的实施方式,纳米磨制的利福昔明可以通过磨制含有至少一种表面稳定剂,至少一种增粘剂(viscosity building agent)和至少一种聚合物的利福昔明的纳米磨制来获得。

[0047] 因此,本发明提供了一种包含利福昔明的颗粒剂的药物组合物,其中利福昔明在纳米范围内,颗粒剂包含至少一种表面稳定剂、至少一种增粘剂和至少一种聚合物以及利福昔明和可选的其它药用载体。

[0048] 根据本发明,表面稳定剂是指能够稳定纳米磨制药物的增加的表面电荷的表面活性剂。本发明的药物组合物可以包含合适的两性、非离子、阳离子和阴离子表面活性剂。

[0049] 根据本发明,表面活性剂可以包括一种或多种,但不限于,聚山梨醇酯、十二烷基硫酸钠(月桂基硫酸钠)、月桂基二甲基氧化胺、多库酯钠、十六烷基三甲基溴化铵(CTAB)、聚乙氧基醇、聚氧乙烯山梨糖醇酐、辛苯聚醇、N,N-二甲基十二烷胺-N-氧化物、十六烷基三甲基溴化铵、聚乙二醇 10 月桂基醚、玻雷吉(布里吉,聚氧乙烯烷基醚类, Brij)、胆汁盐(脱氧胆酸钠、胆酸钠)、聚氧乙烯蓖麻油、壬基酚乙氧基化物、环糊精、卵磷脂、甲苄索氯铵(氯化甲基苄甲乙氧铵)。羧酸盐/酯、磺酸盐/酯、石油磺酸盐/酯、烷基苯磺酸盐

/ 酯、萘基磺酸盐 / 酯、烯烴磺酸盐 / 酯、烷基硫酸盐 / 酯、硫酸盐 / 酯、硫酸化天然油和脂、硫酸酯、硫酸化烷醇酰胺 (Sulphated alkanolamide)、烷基酚、乙氧基化物和硫酸化物 (sulphated)、乙氧基化的脂肪醇 (Ethoxylated aliphatic alcohol)、聚氧乙烯类表面活性剂、羧酸酯、聚乙二醇酯、脱水山梨醇酯和其乙氧基化衍生物、脂肪酸乙二醇酯、羧酸酰胺、单烷醇胺缩合物、聚氧乙烯脂肪酸酰胺、季铵盐、胺与酰胺连接物 (linkage)、聚氧乙烯烷基胺和脂环胺、N, N, N, N- 四取代乙二胺、2- 烷基 -1- 羟乙基 -2- 咪唑啉、N- 椰油 -3- 氨基丙酸 / 钠盐、N- 牛脂 -3- 亚氨基二丙酸二钠盐、N- 羧甲基 -n- 二甲基 -n-9 十八烷基氢氧化铵 (N-carboxymethyl n dimethyl n-9octadecenyl ammonium hydroxide)、n- 椰油胺乙基 -n- 羟乙基甘氨酸钠盐 (n-cocoamidethyl n-hydroxyethylglycine sodium salt) 或它们的混合物等。

[0050] 增粘剂意味着能够通过增加制剂的粘度稳定纳米颗粒，从而防止纳米颗粒在采用的操作条件下物理相互作用的赋形剂。

[0051] 根据本发明，增粘剂，可以包括一种或多种，但不限于，糖的衍生物，如乳糖、蔗糖、水解的淀粉 (麦芽糖糊精) 等或它们的混合物。

[0052] 根据本发明，聚合物或聚合物混合物，可以包括一种或多种亲水聚合物，但不限于，纤维素衍生物，如羟丙基纤维素、羟甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素聚合物、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素钠、羧基亚甲基和羧甲基羟乙基纤维素；丙烯酸类，如丙烯酸、丙烯酰胺，和马来酸酐聚合物、阿拉伯树胶、黄蓍胶、刺槐豆胶、瓜尔豆胶，或刺梧桐树胶、琼脂、果胶、卡拉胶、明胶、酪蛋白、玉米蛋白和藻酸盐、羧聚乙烯、膨润土、硅酸镁铝、多糖、改性淀粉衍生物和共聚物或其混合物。

[0053] 在一个实施方式中，在淤浆 (slurry) 中活性成分的重量百分比范围为 5% 到 60%w/w。

[0054] 本发明的纳米颗粒利福昔明组合物可以通过任何常规方法给予受试者，包括，但不限于，口服、直肠、眼内、非肠道内 (例如，静脉内、肌肉内，或皮下)、脑池内 (intracisternally)、阴道内、腹膜内、局部 (例如，粉剂、软膏剂或滴剂)，或口腔途径。

[0055] 在实施方式中，根据本发明的利福昔明组合物不是直肠制剂。

[0056] 在实施方式中，根据本发明的利福昔明组合物不是直肠泡沫制剂。

[0057] 此外，本发明的纳米颗粒利福昔明组合物可以配制成任何合适的剂量形式，包括，但不限于，液体分散剂、凝胶剂、气雾剂、软膏剂、乳膏剂、控释制剂、冻干制剂、片剂、胶囊剂、延迟释放制剂、脉冲释放制剂，和混合的立即释放和控释制剂。

[0058] 纳米颗粒的利福昔明组合物可以配制用于非肠道内注射 (例如，静脉内、肌肉内，或皮下)，以固体、液体、或气溶胶形式口服给予，泡沫剂 (阴道、直肠)、阴道、直肠、眼内、局部 (粉剂、软膏剂或滴剂)、口腔、脑池内、腹膜内、或局部给药，等等。

[0059] 适用于非肠道内注射的纳米颗粒利福昔明组合物可以包括生理用无菌含水或非水溶液、分散液、悬浮液或乳液，和用于重新配制成无菌可注射溶液或分散液的无菌粉末。

[0060] 合适的含水或非水载体、稀释剂、溶剂，或赋形剂 (vehicle) 的实例包括，但不限于，水、乙醇、多元醇 (丙二醇、聚乙二醇、甘油，等等)，及其合适的混合物，植物油和可注射有机酯类。

[0061] 纳米颗粒利福昔明组合物还可以包括赋形剂，如防腐剂、润湿剂、乳化剂，和分散

剂。可以通过各种抗细菌剂和抗真菌剂,如苯甲酸脂类、氯丁醇、酚、山梨酸,等等,确保防止微生物的生长。也可以期望包含等渗剂,如糖、氯化钠,等等。

[0062] 用于口服给予的固体剂型包括,但不限于,胶囊剂、片剂、丸剂、粉剂,和颗粒剂。在这种固体剂型中,活性剂与以下各项中的至少一种混合:(a)一种或多种惰性赋形剂(或载体);(b)填充剂或增量剂;(c)粘合剂;(d)保湿剂;(e)崩解剂;(f)溶液缓凝剂;(g)吸附促进剂;(h)润湿剂;(i)吸附剂;和(j)润滑剂。对于胶囊剂、片剂、和丸剂,剂型还可以包含缓冲剂。

[0063] 根据本发明,获得的纳米磨制颗粒剂,可以被封装在胶囊中或压制成片剂或可以以囊剂(sachet)提供或作为用于重新配制的粉剂提供。

[0064] 根据本发明,也可以可选地将固体剂型包衣。更优选地,制剂可以被密封包衣并进一步肠溶包衣。

[0065] 根据本发明的一个实施方式,在含利福昔明的核心和肠溶衣之间存在密封包衣。该密封包衣包括一种或多种药用成膜聚合物和药用赋形剂。该密封衣为肠溶衣的应用提供了平滑基底(base),延长了核心对酸性条件的耐性,通过最小化核心的药物和肠溶层内的肠溶聚合物之间的相互作用,避免彼此直接接触,提高了稳定性;并且也提高了药物对光暴露的稳定性。分离包衣的平滑功能是纯机械的,其目的是提高肠溶衣的覆盖率并避免由核心上的碰撞和不平整引起的小斑点(thin spot)。

[0066] 根据本发明,密封包衣包括成膜聚合物材料,如,但不限于,羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、甲基纤维素、羧甲基纤维素、羟丙甲纤维素、阿拉伯树胶、明胶以增加密封包衣的粘合性和连贯性。

[0067] 根据本发明的另一个实施方式,肠溶衣存在于密封包衣上。肠溶衣包括以下材料,例如,但不限于,中和的甲基丙烯酸共聚物,如, EUDRAGITL30D-55、EUDRAGIT L100-55、EUDRAGIT S100、EASTACRYL30D、KOLLICOAT MAE30DP、KOLLICOAT MAE100P;邻苯二甲酸乙酸纤维素、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯及其组合。

[0068] 根据本发明,本发明的肠溶包衣可以包括增塑剂、表面活性剂、颜料、防粘剂、遮光剂(opacifying agent)、着色剂等等,通常用于包衣溶液或悬浮液的制备。

[0069] 本发明所用的增塑剂可以包括,聚乙二醇、癸二酸三丁基酯、乙酰单甘油酯、甘油、乙酸甘油乙酸酯、邻苯二甲酸酯、蓖麻油、山梨糖醇、聚山梨醇酯如脱水山梨糖醇单月桂酸酯(Span20)、脱水山梨糖醇单棕榈酸酯、脱水山梨糖醇单硬脂酸酯、脱水山梨糖醇单异硬脂酸酯;柠檬酸酯型增塑剂,如柠檬酸三乙酯、柠檬酸邻苯二甲酸酯;丙二醇、甘油、聚乙二醇(低和高分子量)、癸二酸二丁基酯、癸二酸三丁基酯、酒石酸二丁基酯、邻苯二甲酸二丁基酯、棕榈酸硬脂酸甘油酯及其混合物。

[0070] 本发明中所用的防粘剂可以包括滑石、硬脂酸镁、雾化二氧化硅、微粉化二氧化硅和二氧化硅及其混合物。

[0071] 可替换地,纳米磨制的淤浆也可用来配制液体剂型。

[0072] 用于口服给予的液体纳米颗粒利福昔明剂型包括药用乳剂、溶液剂、混悬剂、糖浆剂,和酞剂。除利福昔明之外,液体剂型可以包括本领域常用的惰性稀释剂,如水或其它溶剂、增溶剂、和乳化剂。

[0073] 除了这种惰性稀释剂外,组合物还可以包括佐剂,如润湿剂、乳化剂和悬浮剂、甜

味剂、调味剂,和芳香剂。

[0074] 除利福昔明之外,液体剂型可以包括惰性稀释剂,如水或其它溶剂,增溶剂、悬浮剂、乳化剂、甜味剂、调味剂、芳香剂、pH 调节剂和防腐剂。

[0075] 根据本发明,可以用合适的赋形剂配制各种剂型。

[0076] 乳化剂可以包括一种或多种,但不限于,乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苯甲基酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油类,如棉籽油、花生油、玉米胚芽油、橄榄油、蓖麻油,和芝麻油、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇、脱水山梨糖醇的脂肪酸酯,或其混合物。

[0077] 悬浮剂可以包括一种或多种,但不限于,甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、微晶纤维素、羟丁基甲基纤维素、羟乙基甲基纤维素、乙基羟乙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素钠、黄原胶、二氧化硅及其混合物。

[0078] 根据本发明,用于本发明的药物组合物的药用载体、稀释剂或填充剂可以包括一种或多种,但不限于,乳糖(例如,喷雾干燥的乳糖、 α -乳糖、 β -乳糖),商标为 Tablettose 的乳糖,商标为 Pharmatose 的各种级别的乳糖或其它市售形式的乳糖、乳糖醇、蔗糖、山梨糖醇、甘露糖醇、葡萄糖结合剂(dextrates)、糊精、右旋糖、麦芽糖糊精、交联羧甲基纤维素钠、微晶纤维素(例如,商标为 Avicel 的微晶纤维素)、羟丙基纤维素、L-羟丙基纤维素(低取代)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、甲基纤维素聚合物(如,例如, Methocel A、Methocel A4C、Methocel A15C、Methocel A4M)、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素钠、羧基亚甲基、羧甲基羟乙基纤维素和其它纤维素衍生物,淀粉或改性淀粉(包括马铃薯淀粉、玉米淀粉、玉蜀黍淀粉和大米淀粉)及其混合物。

[0079] 根据本发明,本发明的药物组合物也可以包含助流剂和润滑剂,其可以包括一种或多种,但不限于,硬脂酸和其药用盐或酯(例如,硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酰醇富马酸钠或其它金属硬脂酸盐)、滑石、蜡类(例如,微晶蜡)和甘油酯、轻质矿物油、PEG、硅酸(silica acid)或其衍生物或盐(例如,硅酸盐、二氧化硅、胶体二氧化硅和其聚合物、交聚维酮、硅酸铝镁和/或硅酸镁铝)、脂肪酸的蔗糖酯、氢化植物油(例如,氢化蓖麻油),或其混合物。

[0080] 根据本发明,在本发明的药物组合物中还可以存在合适的粘合剂,其可以包括一种或多种,但不限于,聚乙烯吡咯烷酮(也称为聚维酮)、聚乙二醇、阿拉伯树胶、褐藻酸、琼脂、卡拉胶钙、纤维素衍生物如乙基纤维素、甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、糊精、明胶、阿拉伯树胶、瓜尔豆胶、黄芪胶、海藻酸钠,或其混合物或任何其它合适的粘合剂。

[0081] 根据本发明,在本发明的药物组合物中还可以存在合适的崩解剂,其包括一种或多种,但不限于,羟丙基纤维素(HPC)、低密度 HPC、羧甲基纤维素(CMC)、CMC 钠、CMC 钙、交联羧甲基纤维素钠;在填充剂的实例中列举的淀粉以及羧甲基淀粉、羟丙基淀粉、改性淀粉;结晶纤维素、羟基乙酸淀粉钠;褐藻酸或其盐,如海藻酸钠或其等价物及其混合物。

[0082] 另外,根据本发明的药物组合物可以进一步包括至少一种另外的活性成分。

[0083] 另外的活性剂可以选自,但不限于,一种或多种消炎剂,类固醇(例如皮质类固醇)、另外的抗生素、抗真菌剂、抗病毒剂、镇痛剂,或抗肿瘤剂。

[0084] 合适的抗生素包括,但不限于,氨苄青霉素、氯霉素、新霉素、头孢克洛、头孢羟氨苄、头孢氨苄、头孢拉定、红霉素、克林霉素、林可霉素、阿莫西林、安匹西林、巴氨西林、羧苄青霉

素、双氯青霉素(dicl oxacillin)、环己西林、氯青霉素(picloxacillin)、海他西林、甲氧西林、萘夫西林、青霉素、多粘菌素、四环素、两性霉素-b、杀假丝菌素、制皮菌素、菲律宾菌素、制霉色基素、曲古霉素、哈霉素、光明霉素、美帕曲星、游霉素、制霉菌素、培西洛星、真菌霉素、重氮丝氨酸、灰黄霉素、寡霉素、十一烯酸新霉素、硝吡咯菌素(pyrroinitrin)、干蠕孢菌素、杀结核菌素、绿胶霉素、氯青霉素、海他西林、甲氧西林、萘夫西林、青霉素、多粘菌素、四环素。

[0085] 合适的抗真菌剂包括,但不限于,烯丙胺如布替萘芬、萘替芬,咪唑类如联苯苄唑、布康唑、氯登妥因、氯米达唑、氯康唑、克霉唑、益康唑、恩康唑、芬替康唑、氟三唑、异康唑、酮康唑、拉诺康唑、咪康唑、奥莫康唑、硝酸奥昔康唑、舍他康唑、硫康唑、噻康唑,三唑类如氟康唑、伊曲康唑、赛普康唑、特康唑,和其它如吡啶琐辛、阿莫罗芬、珍尼柳酯、溴柳氯苯胺、丁氯柳胺、丙酸钙、氯苯甘醚、环吡司、氯羟喹、科帕腊芬内特、地吗唑、二氢氯化物、依沙酰胺、氟胞嘧啶、哈利他唑、双辛氢啉、氟苯氯苯硫脲、硝呋拉太、碘化钾、丙酸酯、丙酸、羟基吡啶硫酮、水杨酰苯胺、舒苯汀、替诺尼唑、甘油乙酸乙酯、苄硫噻二嗪乙酸、十一碳烯酸。

[0086] 抗真菌剂还可以包括,多烯类化合物如两性霉素-b、杀假丝菌素、制皮菌素、菲律宾菌素、制霉色基素、曲古霉素、哈霉素、光明霉素、美帕曲星、游霉素、制霉菌素、培西洛星、真菌霉素、重氮丝氨酸、灰黄霉素、寡霉素、十一烯酸新霉素、硝吡咯菌素、干蠕孢菌素、杀结核菌素、绿胶霉素,丙烯胺类如布替那芬,萘替芬,咪唑类如联苯苄唑、布康唑、氯登妥因、氯米达唑、氯康唑、克霉唑、益康唑、恩康唑、芬替康唑、氟三唑、异康唑、酮康唑、拉诺康唑、咪康唑、奥莫康唑、硝酸奥昔康唑、舍他康唑、硫康唑、噻康唑,三唑类如氟康唑、伊曲康唑、赛普康唑、特康唑、吡啶琐辛、阿莫罗芬、珍尼柳酯、溴柳氯苯胺、丁氯柳胺、丙酸钙、氯苯甘醚、环吡司、氯羟喹、科帕腊芬内特、地吗唑、二氢氯化物、依沙酰胺、氟胞嘧啶、哈利他唑、双辛氢啉、氟苯氯苯硫脲、硝呋拉太、碘化钾、丙酸酯、丙酸、羟基吡啶硫酮、水杨酰苯胺、舒苯汀、替诺尼唑、甘油乙酸酯、苄硫噻二嗪乙酸或十一碳烯酸。

[0087] 其它治疗剂可以包括,类固醇或非类固醇消炎剂。非类固醇消炎剂,包括,但不限于,阿司匹林、布洛芬、双氯芬酸、萘普生、苯恶洛芬、氟比洛芬、非诺洛芬、氟布芬(flubufen)、酮洛芬、吲哚洛芬、吡洛芬(piroprofen)、卡洛芬、奥沙普秦、普拉洛芬(pramoprofen)、咪洛芬(muoprofen)、硫恶洛芬(trioxaprofen)、舒洛芬、氨洛芬、噻洛芬酸、氟洛芬、布氯酸、吲哚美辛、舒林酸、托美汀、佐美酸、硫平酸、齐多美辛(叠氮吲哚, zidometacin)、阿西美辛、芬噻唑酸、环氯茛酸、oxpinac、甲灭酸、甲氯灭酸、氟灭酸、尼氟灭酸、托灭酸、二氟尼柳(diflurisal)、氟苯沙酸、吡罗昔康、sudoxicarn、异恶噻酰胺;水杨酸衍生物,包括阿司匹林、水杨酸钠、三水杨酸胆碱镁、双水杨酯、二氟尼柳、水杨基水杨酸、柳氮磺胺吡啶,和 olsalazin;对氨基酚(para-aminophenol)衍生物,包括对乙酰氨基酚和非那西汀;吲哚和茛乙酸,包括吲哚美辛、舒林酸、和依托度酸;杂芳基乙酸,包括托美汀、双氯芬酸,和酮咯酸;邻氨基苯甲酸(灭酸酯类),包括甲灭酸,和甲氯灭酸;烯醇酸,包括昔康类(oxicams)(吡罗昔康、替诺昔康),和吡唑烷二酮(苯基丁氮酮、oxyphenthartazone);和烷酮类,包括萘丁美酮和其药用盐及其混合物。

[0088] 合适的皮质类固醇包括,但不限于,氢化可的松,即,11-17-21-三羟基孕甾-4-烯-3,20-二酮或皮质醇、皮质醇乙酸酯、磷酸氢化可的松、氢化可的松 21-琥珀酸钠、氢化可的松叔丁基乙酸酯、皮质酮、皮质酮乙酸酯、可的松、乙酸可的松、可的松 21B-环

戊烷丙酸酯、可的松磷酸酯、丙酮缩去炎松乙酸酯、磷酸地塞米松、羟泼尼缩松、二丙酸倍他米松、莫米他松糠酸酯。

[0089] 本发明的药物组合物还可以包括抗肿瘤剂以及利福昔明,包括,但不限于,长春新碱、长春碱、长春地辛、白消安、苯丁酸氮芥、螺磺铂胺、顺铂、卡铂、甲氨蝶呤、阿霉素、丝裂霉素、博来霉素、胞嘧啶阿拉伯糖苷、阿拉伯糖腺嘌呤、巯嘌呤、米托坦、甲基苄肼、更生霉素(放线菌素 D)、柔红霉素、多柔比星、紫杉醇、普卡霉素、氨鲁米特、雌莫司汀、氟他米特、亮丙瑞林、乙酸甲地孕酮、它莫西芬、睾内酯、曲洛司坦、安吖啶(m-AMSA)、天门冬酰胺酶(L-天门冬酰胺酶)、依托泊苷,和干扰素 α -2a 和 2b。

[0090] 本发明的药物组合物还可以包括抗病毒剂以及利福昔明,这样的抗病毒剂包括,但不限于,阿昔洛韦、金刚烷胺、叠氮胸苷、三氮唑核苷和阿糖腺苷。

[0091] 在进一步的实施方式中,根据本发明的药物组合物可以用于治疗细菌感染,例如,急性痔疾、肠道易激综合症、旅行者腹泻、小肠肛门疾病、克罗恩氏病、慢性胰腺炎、胰功能不全、结肠炎、肝性脑病、抗生素相关性结肠炎,和 / 或憩室病。

[0092] 本发明进一步涉及一种治疗和 / 或预防结肠疾病的方法,该方法包括给予需要其的受试者有效量的利福昔明,其中利福昔明在纳米范围内。

[0093] 本发明进一步提供了一种用于制备药物组合物的方法,该方法包括:

[0094] (a) 均质化利福昔明、多库酯钠、蔗糖、HPMC 的分散体;

[0095] (b) 纳米磨制步骤(a)中获得的均质化的分散体;

[0096] (c)在乳糖单水合物、微晶纤维素和交聚维酮的混合物上吸附步骤(b)中获得的纳米磨制的淤浆,以形成颗粒剂。

[0097] 根据本发明的药物组合物的一个实施方式,可以通过以下方法制备,包括(a)在纯水中,在搅拌条件下制备利福昔明与多库酯钠、HPMC、十二烷基硫酸钠和蔗糖的分散体;(b)均质化步骤(a)的分散体并纳米磨制均质化的分散体;(c)通过在流化床造粒机中喷雾纳米磨制的淤浆于乳糖单水合物、微晶纤维素和交聚维酮的混合物上,吸附纳米磨制的药物;(d)干燥并混合得到的颗粒剂;(e)润滑颗粒剂并最后压制成片剂;(f)密封包覆获得的片剂,然后肠衣包覆。

[0098] 根据本发明制备的纳米磨制的利福昔明显示出如下的溶解曲线,其显示出对现有技术的组合物的改进,如图 1 所示。这可以进一步致使与现有技术获得的组合物相比,大大增强的活性成分的生物利用度。

[0099] 下面实施例仅用于说明本发明,并不以任何方式限制本发明的范围。

[0100] 实施例 1

[0101]

序号	成分	数量 mg/ 片剂
	粘合剂溶液	
1.	利福昔明	200.00

[0102]

2.	多库酯钠 IP	2.00
3.	羟丙基甲基纤维素 3cps IP	40.00
4.	十二烷基硫酸钠 IP	5.50
5.	蔗糖 IP	69.00
6.	纯水 IP	适量
	干式混合	
7.	乳糖单水合物(200 网孔) IP	200.00
8.	微晶纤维素 IP (Avicel PH101)	200.00
9.	交聚维酮 IP	25.00
	润滑	
10.	交聚维酮 IP	30.00
11.	硬脂酸镁 IP	03.50
	总计	775.00
	密封包衣	
12.	羟丙基甲基纤维素 3cps IP	15.00
13.	异丙醇 IP	适量
14.	二氯甲烷 BP	适量
	总计	790.00
	肠溶包衣	
15.	Eudragit L (30% 分散)	26.00
16.	滑石	13.00
17.	柠檬酸三乙酯	13.00
18.	水	适量
	总计	842.00

[0103] 步骤：

[0104] 1、在搅拌条件下，在纯水中制备利福昔明与多库酯钠、HPMC、十二烷基硫酸钠和蔗糖的分散体。

[0105] 2、均质化上述分散体，然后纳米磨制。

[0106] 3、通过在流化床造粒机中，喷雾在乳糖单水合物、微晶纤维素和交聚维酮的混合物上，吸附纳米磨制的药物淤浆。

[0107] 4、改变获得的颗粒大小并润滑。

[0108] 5、最终将润滑的颗粒压制成片剂。

[0109] 6、密封包覆得到的片剂，然后肠溶包覆。

[0110] 实施例 2

[0111]

序号	成分	数量 mg/ 片剂
	粘合剂溶液	
1.	利福昔明	200.00
2.	多库酯钠 IP	2.00
3.	羟丙基甲基纤维素 3cps IP	40.00
4.	十二烷基硫酸钠 IP	5.50
5.	蔗糖 IP	69.00
6.	纯水 IP	适量
	干式混合	
7.	乳糖单水合物(200 网孔) IP	200.00
8.	微晶纤维素 IP (Avicel PH101)	200.00
9.	交聚维酮 IP	25.00
	润滑	
10.	交聚维酮 IP	30.00
11.	硬脂酸镁 IP	03.50
	总计	775.00
	密封包衣	

12.	羟丙基甲基纤维素 3cps IP	15.00
13.	异丙醇 IP	适量
14.	二氯甲烷 BP	适量
	总计	790.00
	肠溶包衣	
15.	羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯	26.00
16.	甘油乙酸酯	13.00
17.	异丙醇 IP	适量
18.	二氯甲烷 BP	适量
	总计	818.60

[0112]

[0113] 步骤：

[0114] 1、在搅拌条件下，在纯水中制备利福昔明与多库酯钠、HPMC、十二烷基硫酸钠和蔗糖的分散体。

[0115] 2、均质化上述分散体，然后纳米磨制。

[0116] 3、通过在流化床造粒机中，喷雾在乳糖单水合物、微晶纤维素和交聚维酮混合物上，吸附纳米磨制的药物淤浆。

[0117] 4、改变获得的颗粒大小并润滑。

[0118] 5、最终将润滑的颗粒压制成片剂。

[0119] 6、密封包覆得到的片剂，然后肠溶包覆。

[0120] 实施例 3

[0121]

序号	成分	数量 mg/ 片剂
	粘合剂溶液	
1.	利福昔明	200.00
2.	多库酯钠 IP	2.00
3.	羟丙基甲基纤维素 3cps IP	40.00
4.	十二烷基硫酸钠 IP	5.50

5.	蔗糖 IP	69.00
6.	纯水 IP	适量
	干式混合	
7.	乳糖单水合物(200 网孔) IP	200.00
8.	微晶纤维素 IP (Avicel PH101)	200.00
9.	交聚维酮 IP	25.00
	润滑	
10.	交聚维酮 IP	30.00
11.	硬脂酸镁 IP	03.50
	总计	775.00
	密封包衣	
12.	羟丙基甲基纤维素 3cps IP	15.00
13.	异丙醇 IP	适量
14.	二氯甲烷 BP	适量
	总计	790.00
	肠溶包衣	
15.	邻苯二甲酸乙酸纤维素	26.00
16.	甘油乙酸酯	2.60
17.	异丙醇 IP	适量
18.	二氯甲烷 BP	适量
	总计	818.60

[0122] 步骤：

[0123] 1、在搅拌条件下，在纯水中制备利福昔明与多库酯钠、HPMC、十烷基硫酸钠和蔗糖的分散体。

[0124] 2、均质化上述分散体，然后纳米磨制。

[0125] 3、通过在流化床造粒机中，喷雾在乳糖单水合物、微晶纤维素和交维酮混合物上，

吸附纳米磨制的药物淤浆。

[0126] 4、改变获得的颗粒大小并润滑。

[0127] 5、最终讲润滑的颗粒压制成片剂。

[0128] 6、密封包覆得到的片剂,然后肠溶包覆。

[0129] 实施例 4

[0130]

序号	成分	数量 mg/ 片剂
	粘合剂溶液	
1.	利福昔明	200.00
2.	多库酯钠 IP	2.00
3.	羟丙基甲基纤维素 3cps IP	40.00
4.	十二烷基硫酸钠 IP	5.50
5.	蔗糖 IP	69.00
6.	纯水 IP	适量
	干式混合	
7.	乳糖单水合物(200 网孔) IP	200.00
8.	微晶纤维素 IP (Avicel PH101)	200.00
9.	交聚维酮 IP	25.00
	润滑	
10.	交聚维酮 IP	30.00
11.	硬脂酸镁 IP	03.50
	总计	775.00
	密封包衣	
12.	羟丙基甲基纤维素 3cps IP	15.00
13.	异丙醇 IP	适量
14.	二氯甲烷 BP	适量

	总计	790.00
	肠溶包衣	
15.	Eudragit S100	26.00
16.	滑石	13.00
17.	柠檬酸三乙酯	13.00
18.	水	适量
	总计	842.00

[0131]

[0132] 步骤：

[0133] 1、在搅拌条件下，在纯水中制备利福昔明与多库酯钠、HPMC、十二烷基硫酸钠和蔗糖的分散体。

[0134] 2、均质化上述分散体，然后纳米磨制。

[0135] 3、通过在流化床造粒机中，喷雾在乳糖单水合物、微晶纤维素和交聚维酮混合物上，吸附纳米磨制的药物淤浆。

[0136] 4、改变获得的颗粒大小并润滑。

[0137] 5、最终将润滑的颗粒压制成片剂。

[0138] 6、密封包覆得到的片剂，然后肠溶包覆。

[0139] 实施例 5

[0140]

序号	成分	数量 mg/ 片剂
	粘合剂溶液	
1.	利福昔明	200.00
2.	多库酯钠 IP	2.00
3.	羟丙基甲基纤维素 3cps IP	40.00
4.	十二烷基硫酸钠 IP	5.50
5.	蔗糖 IP	69.00
6.	纯水 IP	适量
	干式混合	

7.	乳糖单水合物(200 网孔) IP	200.00
8.	微晶纤维素 IP (Avicel PH101)	200.00
9.	交聚维酮 IP	25.00
	润滑	
10.	交聚维酮 IP	30.00
11.	硬脂酸镁 IP	03.50
	总计	775.00
	密封包衣	
12.	羟丙基甲基纤维素 3cps IP	15.00
13.	异丙醇 IP	适量
14.	二氯甲烷 BP	适量
	总计	790.00
	肠溶包衣	
15.	Eudragit L (30% 分散)	13.00
16.	Eudragit S100	13.00
17.	滑石	13.00
18.	柠檬酸三乙酯	13.00
19.	水	适量
	总计	842.00

[0141]

[0142] 步骤：

[0143] 1、在搅拌条件下，在纯水中制备利福昔明与多库酯钠、HPMC、十二烷基硫酸钠和蔗糖的分散体。

[0144] 2、均质化上述分散体，然后纳米磨制。

[0145] 3、通过在流化床造粒机中，喷雾在乳糖单水合物、微晶纤维素和交聚维酮混合物上，吸附纳米磨制的药物淤浆。

[0146] 4、改变获得的颗粒大小并润滑。

[0147] 5、最终讲润滑的颗粒压制成片剂。

[0148] 6、密封包覆得到的片剂，然后肠溶包覆。

[0149] 实施例 6

[0150]

序号	成分	数量 mg/ 片剂
	粘合剂溶液	
1.	利福昔明	200.00
2.	多库酯钠 IP	2.00
3.	羟丙基甲基纤维素 3cps IP	40.00
4.	十二烷基硫酸钠 IP	5.50
5.	蔗糖 IP	69.00
6.	纯水 IP	适量
	干式混合	
7.	乳糖单水合物	124.50
9.	交聚维酮 IP	73.00
	混合物	
10.	微晶纤维素(Avice1 pH102)	50.00
11.	羟基乙酸淀粉钠(型号 A)	20.00
12.	滑石	3.00
13.	交联羧甲基纤维素钠	100.00
	润滑	
14.	硬脂酸镁	3.00
	总计	690.00
	肠溶包衣	
15.	Eudragit L100-55	27.5

16.	滑石	10.46
17.	柠檬酸三乙酯	5.13
18.	氧化铁红	0.91
19.	水	适量
20.	异丙醇	适量
	总计	734.00

[0151]

[0152] 步骤：

[0153] 1、在搅拌条件下，在纯水中制备利福昔明与多库酯钠、HPMC、十二烷基硫酸钠和蔗糖的分散体。

[0154] 2、均质化上述分散体，然后纳米磨制。

[0155] 3、通过在流化床造粒机中，喷雾在乳糖单水合物和交聚维酮的混合物上，吸附纳米磨制的药物淤浆。

[0156] 4、改变获得的颗粒大小并润滑。

[0157] 5、最终将润滑的颗粒压制成片剂。

[0158] 6、密封包覆得到的片剂，然后肠溶包覆。

[0159] 实施例 7

[0160] 根据本发明的组合物和根据现有技术的组合物的溶解。

[0161] 根据本发明，在含表面活性剂 0.5% 的 SLS 的含水介质中进行溶解研究。在下列条件下使用桨法 (paddle method) (美国药典)：介质体积 900ml；介质温度：37℃；叶片旋转速度 50rpm；取样：每 10 分钟。

[0162] 表 1：

间隔 (min)	溶解%	
	纳米利福昔明片剂 200mg	现有技术的片剂 200mg
5	9	29.5
10	54	42
20	95	57
30	101	66.8

[0164] 根据本发明的组合物包含根据实施例 6 制得的利福昔明 200mg 片剂。现有技术的组合物包含利福昔明 [200mg]、胶体二氧化硅、依地酸二钠、硬脂酸棕榈酸甘油酯、羟丙甲纤维素、微晶纤维素、丙二醇、氧化铁红、羟基乙酸淀粉钠、滑石，和二氧化钛。

[0165] 所得到的结果示出在图 1 中，其中显示了溶解百分比。如表 1 和图 1 所示，在 10

分钟内约 54% 的活性从纳米组合物中溶解,并且在 30 分钟内几乎 100% 的活性溶解,而现有技术的制剂在 30 分钟内仅有 66% 溶解。这些结果清楚地表明,本发明的组合物具有明显优于现有技术组合物的溶解曲线。

[0166] 对本领域的技术人员将显而易见地,在不脱离本发明的精神的情况下,可以对本文公开的发明进行各种替换和修改。因此,应理解虽然本发明已通过优选实施方式具体公开,本领域的技术人员可以采取本文公开的构思的可选特征、修改和变化,并且这种修改和变化被认为在本发明的范围内。

[0167] 可以理解,本文所用的措词和术语是为了描述的目的,而不应该被视为限制。本文使用的“包括”、“包含”,或“具有”及其变体意味着涵盖其后列出的项目及其等同物以及另外的项目。

[0168] 必须指出,如在本说明书和所附权利要求中使用的,单数形式“一”、“一种”和“该”包括复数指代物,除非上下文中另有明确规定。因此,例如,参照“推进剂”包括单一推进剂以及两种或多种不同的推进剂;参照“共溶剂”是指单一共溶剂或两种或多种共溶剂的组合,等等。

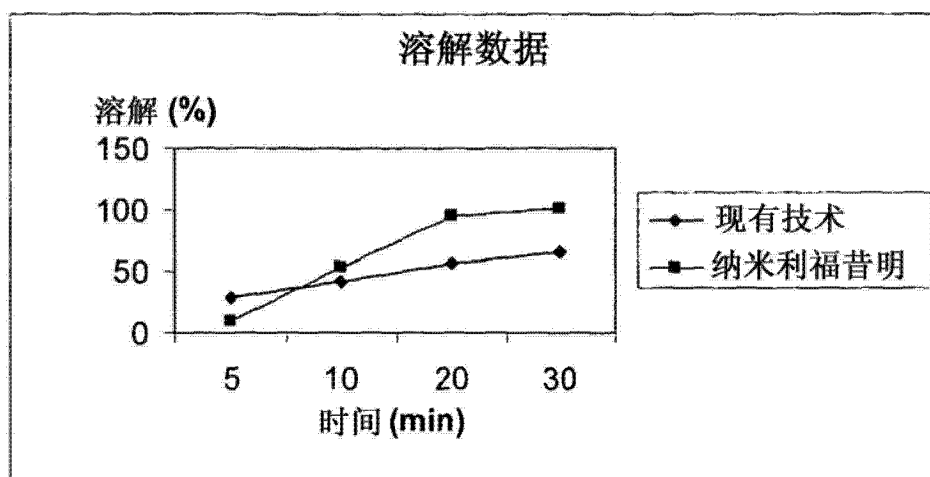


图 1