I883162

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 **(11)證書號數：TW I883162 B**

(45)公告日： 中華民國 114 (2025) 年 05 月 11 日

(21)申請案號：110111923 (22)申請日： 中華民國 110 (2021) 年 03 月 31 日

(51)Int. Cl.： *A61K31/426 (2006.01)* *A61K9/22 (2006.01)*

A61K9/30 (2006.01) *A61P19/06 (2006.01)*

(30)優先權：2020/03/31 中國大陸 202010244014.3

(71)申請人：大陸商江蘇恆瑞醫藥股份有限公司 (中國大陸) JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD. (CN)

中國大陸

(72)發明人：馬愛明 MA, AIMING (CN) ；王捷 WANG, JIE (CN) ；潘凱 PAN, KAI (CN) ；曹笑立 CAO, XIAOLI (CN) ；陳愛玲 CHEN, AILING (CN) ；潘彩雲 PAN, CAIYUN (CN)

(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

(56)參考文獻：

CN 1777412A CN 109985016A

審查人員：陳世芹

申請專利範圍項數：30 項 圖式數：6 共 50 頁

(54)名稱

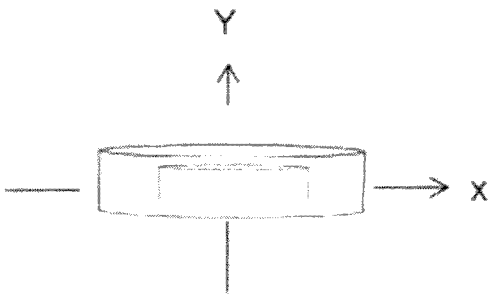
一種非布司他片

(57)摘要

本揭露涉及一種非布司他片。具體而言，本揭露涉及的非布司他片其為包芯片，包括含有活性藥物非布司他的片芯，和包覆於片芯的包衣層，片芯位於包衣層內，Y 軸方向片芯兩側的包衣層厚度至少有一側小於 X 軸方向的包衣層厚度，保證藥物釋放完全。

The present disclosure relates to a febuxostat tablet. Specifically, the febuxostat tablet in the present disclosure is a package chip, including a core containing active drug non cloth, and a coating layer coated on the core. The core is located in the coating layer, and the coating layer thickness on both sides of the y-axis direction core is at least one side less than that of the x-axis direction, so as to ensure the complete drug release.

指定代表圖：



符號簡單說明：

X,Y:軸

【圖1】

【發明摘要】

【中文發明名稱】 一種非布司他片

【英文發明名稱】 A FEBUXOSTAT TABLET

【中文】

本揭露涉及一種非布司他片。具體而言，本揭露涉及的非布司他片其為包芯片，包括含有活性藥物非布司他的片芯，和包覆於片芯的包衣層，片芯位於包衣層內，Y 軸方向片芯兩側的包衣層厚度至少有一側小於 X 軸方向的包衣層厚度，保證藥物釋放完全。

【英文】

The present disclosure relates to a febuxostat tablet. Specifically, the febuxostat tablet in the present disclosure is a package chip, including a core containing active drug non cloth, and a coating layer coated on the core. The core is located in the coating layer, and the coating layer thickness on both sides of the y-axis direction core is at least one side less than that of the x-axis direction, so as to ensure the complete drug release.

【指定代表圖】 圖1

【代表圖之符號簡單說明】

X,Y:軸

【特徵化學式】無。

【發明說明書】

【中文發明名稱】 一種非布司他片

【英文發明名稱】 A FEBUXOSTAT TABLET

【技術領域】

【0001】 本揭露涉及一種非布司他片，其為包芯片，該製劑包括含有藥物的片芯及包覆於片芯上的包衣，屬於藥物製劑領域。

【先前技術】

【0002】 口服給藥是一種非常有利的藥物遞送途徑，將口服施用的製劑置於口腔中並吞咽，給藥簡單、方便、無痛、不需要任何專門的設備或醫護人員的參與，具有良好的患者依從性且成本低。

【0003】 胃排空是人體正常消化過程的一部分，其導致經口服途徑進入胃部的藥物製劑通常在胃內僅停留較短的時間，短的胃停留時間限制了許多類型的口服施用的藥物的生物利用度，特別是胃內局部作用、優先在上胃腸道吸收或在下胃腸道的環境中吸收的藥物，及在中性或鹼性 pH 下不穩定的或具有低溶解度的藥物，這種類型的藥物可以藉由胃滯留製劑遞送。

【0004】 緩/控釋片是指能夠以預先確定的速率和/或在給藥後預先確定的時間來釋放藥物從而在所需要的一段時間內保持所需要的藥理學活性。這樣的製劑在預先確定的時間段內或者在預先確定的吸收位點向機體提供藥物，從而相對於一般的(例如速釋)製劑來說，可以在較長的時間段內

保持藥物水平處於治療範圍內。包含核心的劑型是產生緩/控釋片的形式，最常使用的材料為親水性材料，其一旦與生理介質接觸之後，即膨脹並成為膠體。當劑型暴露於生理介質時，外圍將開始水合並形成膠體基質，隨著介質持續地滲透劑型，膠體基質的厚度增加。藥物藉由基質擴散和/或侵蝕基質從而被釋放。

【0005】 非布司他是一種由日本帝人製藥開發的口服非嘌呤黃嘌呤氧化酶（NP-SIXO）選擇性抑制劑，其主要用於痛風患者高尿酸血症的慢性治療、已發生尿酸鹽沉積的慢性高尿酸血症的治療以及與癌症化療相關的高尿酸血症（腫瘤溶解綜合症）的治療。主要副作用是在治療早期常伴隨痛風急性發作，增加痛風發作頻率，嚴重影響了患者的順應性。

【0006】 武田製藥的專利申請 CN103210084A 公開了一種含有非布司他的新型組合物，包括含有非布司他的立即釋放珠粒及緩釋釋放珠粒，藉由膜控的方式達到緩釋效果，該申請背景技術中指出，在延長的時間段內保持藥物濃度高於 100 ng/mL 的臨界濃度的非布司他製劑被期望可以產生較高的藥效，並且將會是控制高尿酸血症、痛風和許多其他疾病狀態的期望的治療選擇。但涉及該申請的臨床項目 TMX-67XR 後因未公開的原因項目終止，充分證明了非布司他緩/控釋片在開發上存在很大的難度。

【發明內容】

【0007】 本揭露提供一種包芯片，包括含有活性藥物非布司他的片芯，和包覆於片芯的包衣層，片芯位於包衣層內，Y 軸方向片芯兩側的包

衣層厚度至少有一側小於 X 軸方向的包衣層厚度（圖 1 為示意圖，其中 Y 軸方向片芯兩側分別對應圖中上下兩個面）。

【0008】 本揭露中所述的沿著沖頭運動方向的軸向(上述“Y”軸)包衣厚度是藉由包衣原料在模片中的加入量以及片劑成形時所用的衝壓力進行確定的。而沿“X”軸方向（與沖頭運動方向垂直方向）的包衣厚度藉由內核尺寸、內核在模片內的位置以及模片直徑來確定。

【0009】 本揭露提供的非布司他的包芯片提供足以使其在進食狀態下胃部滯留的初始直徑，例如約 12-18mm 直徑的片劑在進食狀態下通常可以抵抗藉由幽門括約肌，具體的本揭露的非布司他的包芯片的初始最大直徑可以為 12-16mm，亦可選為 13-15mm。

【0010】 可選的實施方案中，本揭露提供的包芯片為胃部滯留的包芯片。

【0011】 可選的實施方案中，Y 軸方向片芯兩側的包衣層厚度相同或者不相同，片芯的一側的包衣層厚度可以為 0.5-2.2mm，可選為 1.0-2.0mm，可選為 1.5-1.8mm，亦可選為 1.7-1.9mm；片芯另一側的包衣層厚度可以為 0.3-2.0mm，可選為 0.8-1.8mm，可選為 1.2-1.4mm，亦可選為 1.0-1.5mm。

【0012】 本揭露中提供的包芯片，由於特殊的沿 Y 軸方向包衣厚度的選擇，使得活性物質非布司他在預定延緩時間段釋放，達到控釋效果，該包衣層能夠在水性介質中浸泡至少 1 小時之後破裂，釋放活性物質，可選為 1.5 小時之後破裂，亦可選為 2 小時以後破裂，本揭露中提供的包芯片的包衣層在水性介質中的破裂時間不晚於 4 小時。本揭露中所述的包衣

層在水性介質中破裂時間的考察是指採用槳法 50rpm，在 pH4.5PBS-0.5% SDS 介質 500mL 中考察的結果。

【0013】 對於給定活性藥物而言，如果能夠用將藥物可控地幾乎完全輸送至特定吸收窗口，或者在胃腸道中該活性藥物的降解或代謝較高的區域優先地避免或降低釋放速率，此外，將活性藥物遞送至吸收窗口可以增加藥物的功效和/或減少或消除副作用。出於該方面考慮，包衣層破裂太晚則可能錯過吸收窗，本揭露中提供的包芯片，該包衣層能夠在黏性介質中浸泡時間≤6 小時時發生破裂，釋放活性物質，可選為≤5 小時破裂，亦可選為≤4 小時破裂。本揭露中所述的包衣層在黏性介質中破裂時間的考察是指採用籃法 75rpm，500mL pH4.5 PBS-2.5% HPMC K100LV 介質中實驗 2h，再更換至 500ml 0.1MHCl-3%HPMC E5LV 介質中繼續實驗，考察在黏性介質中破裂時間。

【0014】 本揭露中所述的包衣層按照溶出度與釋放度測定法（中國藥典 2015 年版四部通則 0931 第二法），以 2.5%HPMC K100LV-pH6.0 磷酸鹽緩衝液 500ml 為溶出介質，溫度為 37±0.5℃，轉速為每分鐘 150 轉，4h 後棄去上述各溶出杯中的介質，隨即在各溶出杯中加入 900ml 預熱至 37±0.5℃的 pH6.8 磷酸鹽緩衝液，轉速不變，繼續依法操作，3-5h 破裂。

【0015】 當包芯片的破裂位置在 X 軸方向時，由於開口太小，縱深比較長（如圖 6 所示），導致藥物釋放緩慢，故 Y 軸方向片芯兩側的包衣層厚度至少有一側小於 X 軸方向的包衣厚度，使得包衣破裂釋放活性藥物在 Y 軸方向發生，保證了片芯藥物的快速釋放（如圖 2 所示）。

【0016】本揭露中，延緩時間段內片芯的釋放量不大於片芯非布司他的總量的約 10%應理解為片芯基本無藥物釋放，片芯在延緩時間屆滿後在很短的時間內釋放全部或基本全部的非布司他，具體為包衣層破裂 1 小時內，片芯的非布司他釋放量為片芯非布司他總量的 65%以上，可選為 70%以上，亦可選為 75%以上。

【0017】本揭露的包芯片採用壓製包衣技術（compression-coated technology）成形，以下將詳細說明。壓包片劑通常是藉由將一部分粉狀或顆粒狀包衣原料置於模片內，用衝壓機將該部分包衣原料搗實成緻密態，後將內核置於緻密的包衣原料上，接著將剩餘的包衣原料引入模片內，施加壓力形成包衣片劑。隨著壓製技術的創新，也產生了一些一步乾法包衣來製備壓包片的技術，例如 OSDrC®，具體可見 Yuichi Ozeki 等人的研究 Evaluation of novel one-step dry-coated tablets as a platform for delayed-release tablets（Journal of Controlled Release 95 (2004) 51–60）。

【0018】本揭露中片芯硬度相對較低，保證水介質接觸到片芯後，片芯能夠膨脹，使得外包層更好的破裂，片芯的硬度為 10-120N，可選 20-60N。為保證包芯片的機械穩定性，使得其足以抵抗胃部產生的壓力，尤其是在有食物存在時，保證外包層的完整性不受破壞，片劑的硬度控制在 120-300N，亦可選為 170-230N。本揭露中，非布司他從片芯釋放，不是藥物藉由膨脹的包衣材料而擴散的結果，是包衣物理破裂的結果。

【0019】本揭露提供的包芯片，包衣層含有至少一種基質材料，至少一種疏水性的增塑劑和至少一種親水凝膠骨架材料，該基質材料為不溶於水或難溶於水的賦形劑。

【0020】 可選的實施方案中所述的疏水性的增塑劑可選液狀石蠟、玉米油、蓖麻油、椰子油、甘油三醋酸酯、甘油單醋酸酯、二丁基癸二酸酯、鄰苯二甲酸二丁酯、長鏈脂肪醇、長鏈脂肪酸及其酯或其鹽類、山嵛酸甘油酯，可選為山嵛酸甘油酯，該水不溶的增塑劑的含量為包衣層總重的0.1%-30%（質量百分比），可選為 0.5%-20%，亦可選為 1%-10%。

【0021】 本揭露中所述的增塑劑山嵛酸甘油酯是甘油與山嵛酸(一種 C_{22} 脂肪酸)形成的酯，山嵛酸甘油酯可以其單、雙或三酯或它們的混合物的形式存在，其 HLB 值可選小於 5，可選為約 2。

【0022】 申請人驚奇的發現不含疏水性的增塑劑的包衣層在水性介質中溶蝕嚴重，難以維持剛性及完整性，包衣層不能起到延緩時間段後釋放的效果。

【0023】 可選的實施方案中，該不溶於水或難溶於水的賦形劑可選自任意已知的水不溶性纖維素衍生物、聚合物以及聚乙酸乙烯酯和聚維酮混合物等，該水不溶性纖維素衍生物和聚合物包括烷基纖維素，如乙基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羧甲基纖維素以及它們的衍生物，聚甲基丙烯酸聚合物、聚乙酸乙烯酯以及纖維素乙酸酯聚合物、脂肪酸或其酯類或其鹽類、長鏈脂肪醇、聚氧乙烯烷基醚、聚氧乙烯硬脂酸、糖酯、月桂醯聚乙二醇-32 甘油、硬脂醯聚乙二醇-32 甘油等。

【0024】 Kollidon®SR 是聚醋酸乙烯酯與聚乙烯吡咯烷酮混合物，是一種可塑性非常好的材料，特別適用於直接壓片。

【0025】 可選的實施方案中，該基質材料選自聚甲基丙烯酸聚合物、聚乙酸乙烯酯和聚維酮混合物的組合。

【0026】 可選的，包衣層中聚甲基丙烯酸聚合物的含量占包衣層總重的 50%-90%（質量百分比），可選為 60%-85%，亦可選為 65%-75%，乙酸乙烯酯和聚維酮混合物的含量為包衣層總重的 5%-40%（質量百分比），可選為 15%-25%。

【0027】 可選的實施方案中，該基質材料選自尤特奇與聚乙酸乙烯酯和聚維酮混合物的組合。

【0028】 可選的實施方案中，包衣層中尤特奇含量占包衣層總重的 50%-90%（質量百分比），可選為 60%-85%，亦可選為 65%-75%，聚乙酸乙烯酯和聚維酮混合物的含量為包衣層總重的 5%-40%（質量百分比），可選為 15%-25%。

【0029】 可選的實施方案中，該基質材料選自尤特奇 RL、尤特奇 RS 與聚乙酸乙烯酯和聚維酮混合物的組合，尤特奇 RL、尤特奇 RS 在水中不溶但是可以溶脹，從而在包衣中形成孔道，尤特奇 RL 的孔道直徑為 1-5μm，尤特奇 RS 的孔道直徑為 0.1-0.6μm。

【0030】 可選的實施方案中，包衣層中尤特奇 RL 與尤特奇 RS 的含量占包衣層總重的 50%-90%（質量百分比），可選為 60%-85%，亦可選為 65%-75%，聚乙酸乙烯酯和聚維酮混合物的含量為包衣層總重 5%-40%（質量百分比），可選為 15%-25%。

【0031】 可選的實施方案中，該基質材料選自尤特奇 RLPO 與尤特奇 RSPO 與聚乙酸乙烯酯和聚維酮混合物的組合。

【0032】 可選的實施方案中，包衣層中尤特奇 RLPO 與尤特奇 RSPO 的含量占包衣層總重的 50%-90%（質量百分比），可選為 60%-85%，亦

可選為 65%-75%，聚乙酸乙烯酯和聚維酮混合物的含量為包衣層總重 5%-40%（質量百分比），可選為 15%-25%。

【0033】 可選的實施方案中，該基質材料選自尤特奇 RLPO、尤特奇 RSPO、Kollidon®SR 的組合。

【0034】 可選的實施方案中，包衣層中尤特奇 RLPO 與尤特奇 RSPO 的含量占包衣層總重的 50%-90%（質量百分比），可選為 60%-85%，亦可選為 65%-75%，Kollidon®SR 的含量為包衣層總重 5%-40%（質量百分比），可選為 15%-25%。

【0035】 可選的實施方案中，包衣層中尤特奇 RSPO 的含量占包衣層總重的 5%-40%（質量百分比），可選為 10%-30%，亦可選為 15%-25%。

【0036】 可選的實施方案中，包衣層中尤特奇 RLPO 的含量占包衣層總重的 20%-80%（質量百分比），可選為 30%-70%，亦可選為 45%-55%。

【0037】 可選的實施方案中，包衣層中尤特奇 RSPO 的含量占包衣層總重的 5%-40%（質量百分比），尤特奇 RLPO 的含量占包衣層總重 20%-80%（質量百分比），Kollidon®SR 的含量為包衣層總重 5%-40%（質量百分比）。

【0038】 可選的實施方案中，包衣層中尤特奇 RSPO 的含量占包衣層總重的 10%-30%（質量百分比），尤特奇 RLPO 的含量占包衣層總重的 30%-70%（質量百分比），Kollidon®SR 的含量為包衣層總重的 15%-25%（質量百分比）。

【0039】 可選的實施方案中，包衣層中尤特奇 RSPO 的含量占包衣層總重的 15%-25%（質量百分比），尤特奇 RLPO 的含量占包衣層總重的 45%-55%（質量百分比），Kollidon®SR 的含量為包衣層總重的 15%-25%（質量百分比）。

【0040】 本揭露中所述親水凝膠骨架材料選自甲基纖維素、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羥甲基纖維素、羥甲基纖維素鈉、殼多糖、脫乙醯殼多糖、半乳糖甘露聚糖、果膠、海藻酸鈉、海藻酸鉀、瓊脂、角叉菜膠、刺槐豆膠等。

【0041】 可選的實施方案中，該親水凝膠骨架材料為羥丙基甲基纖維素，該羥丙基甲基纖維素材料選自重均分子量低、黏度低的材料，諸如 E-型甲基纖維素。

【0042】 本揭露中親水凝膠骨架材料的含量為包衣層總重的 1%-30%（質量百分比），可選為 5%-20%，亦可選為 8%-15%。

【0043】 可選的實施方案中，該親水凝膠骨架材料為 E-型羥丙基甲基纖維素，其含量為包衣層總重的 1%-30%（質量百分比），可選為 5%-20%，亦可選為 10%-15%。

【0044】 本揭露中，為適應製備工藝的需求，可選的親水凝膠骨架材料也可以做為黏合劑。

【0045】 本揭露提供的非布司他的包芯片，片芯中除含有活性物質非布司他外，還含有本領域公知的速釋製劑的崩解劑，在本揭露中崩解劑可以是在水介質存在時泡騰和/或膨脹的材料，從而可提供必要的力量使包衣材料發生機械性破裂，具體的，崩解劑可以選自交聯羧甲基纖維素鈉、乾

澱粉、低取代羥丙甲基纖維素、羧甲基澱粉鈉及交聯聚維酮等，可選為交聯羧甲基纖維素鈉，崩解劑的用量可為片芯重量的 2%-35%(質量百分比)，可選的可以是片芯重量的 5%-25%，可選的可以是片芯重量的 8%-15%。

【0046】 本揭露提供的非布司他的包芯片，片芯中還可以含有藥學上可接受的水溶性填充劑和/或水不溶性填充劑，水溶性填充劑包括乳糖、甘露醇、蔗糖、山梨醇等，水不溶性填充劑包括澱粉、微晶纖維素、硫酸鈣、磷酸氫鈣等，稀釋劑的含量可以是片芯重量的 1%-99%（質量百分比），可選為 20%-85%，亦可選為 60%-80%。

【0047】 可選的實施方案中，片芯的填充劑選自水溶性填充劑與水不溶性填充劑的組合，其中水溶性填充劑的含量可以是片芯重量的 35%-75%（質量百分比），可選為 45%-70%，亦可選為 50%-65%；水不溶性填充劑的含量可以是片芯重量的 1%-25%（質量百分比），可選為 10%-25%。

【0048】 可選的實施方案中，片芯的填充劑為選自水溶性填充劑的乳糖和選自水不溶性填充劑的微晶纖維素的組合。

【0049】 本揭露提供的非布司他的包芯片，片芯中還可以含有藥學上可接受的黏合劑，黏合劑可以選自例如羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、聚乙烯吡咯烷酮、甲基纖維素、羧甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、海藻糖和支鏈澱粉中的至少一種，但不限於此，黏合劑的含量可以為片芯總重量的 1%-5%（質量百分比）。

【0050】 可選的實施方案中，黏合劑為羥丙基纖維素。

【0051】 片芯中可含有合適的潤滑劑，例如膠態二氧化矽、滑石粉、硬脂酸、硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、硬脂酸富馬酸鈉、聚乙二醇或十二烷基硫

酸鈉，片芯中潤滑劑的含量為片芯總重的 0.5%-10%（質量百分比），可選為 1%-5%。

【0052】 可選的實施方案中，片芯的潤滑劑為硬脂酸鎂。

【0053】 適當的，可以在片芯加入著色劑來保證片芯在包衣內準確定位以確保片劑具有合適的包衣厚度，使得延緩時間重現性好，從而避免患者內部(intra-subject)和患者之間的生物利用率差異，適當的著色劑可以是氧化鐵、二氧化鈦、氫氧化鐵等，著色劑的選擇並不限定本揭露的範圍，著色劑的含量是片芯總重的 0.1%-3%，可選為 0.4%-1%。

【0054】 可選的實施方案中，本揭露提供的非布司他的包芯片，片芯中還可以含有親水凝膠骨架材料，該親水凝膠骨架材料選自纖維素衍生物、非纖維素多糖、天然膠、乙烯基聚合物或丙烯酸聚合物等。該纖維素衍生物可選自甲基纖維素、羥乙基纖維素、羥乙基甲基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羥甲基纖維素和羥甲基纖維素鈉等；該非纖維素多糖選自葡萄糖、殼多糖、脫乙醯殼多糖和半乳糖甘露聚糖等；該天然膠選自果膠、海藻酸鈉、海藻酸鉀、瓊脂、角叉等膠、刺槐豆膠、爪耳樹膠等。

【0055】 可選的實施方案中，本揭露提供的非布司他的包芯片，片芯中的親水凝膠骨架材料為纖維素衍生物。

【0056】 可選的實施方案中，本揭露提供的非布司他的包芯片，片芯中的親水凝膠骨架材料選自羥乙基甲基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素。

【0057】 可選的實施方案中，本揭露提供的非布司他的包芯片，片芯中的親水凝膠骨架材料為羥丙基甲基纖維素。

【0058】 可選的實施方案中，本揭露提供的非布司他的包芯片，片芯中的親水凝膠骨架材料占片芯總重的 1%-20%。

【0059】 可選的實施方案中，本揭露提供的非布司他的包芯片，片芯中的親水凝膠骨架材料占片芯總重的 2%-10%。

【0060】 可選的實施方案中，本揭露提供的非布司他的包芯片，片芯中的親水凝膠骨架材料占片芯總重的 3%-8%。

【0061】 本揭露提供一種非布司他片，除含有上述的包芯片，包衣層外還含有非布司他的速釋部分，速釋部分可以以任何本領域熟知的技術手段完成，例如雙層片 、速釋包衣等。

【0062】 可選的實施方案中，本揭露提供的非布司他片具有緩釋的效果。

【0063】 本揭露提供一種非布司他片，除含有上述的包芯片，該包芯片的包衣層外含有非布司他的速釋含藥包衣層。

【0064】 可選的實施方案中，非布司他的速釋含藥包衣層，含有活性藥物非布司他及包衣材料，該包衣材料可選羥丙基甲基纖維素、羥丙基纖維素、聚乙烯醇、胃溶型歐巴代，可選為胃溶型歐巴代，亦可選為歐巴代（03K180007-CN）。

【0065】 由於速釋組分在介質或者體內迅速釋放，故本揭露中包芯片的釋藥特徵與含有速釋組分的非布司他片的釋藥特徵相同。

【0066】 可選的實施方案中，本揭露提供的非布司他片的單位劑型中非布司他的含量為菲布力單位劑型中非布司他含量的 1.1-1.8 倍，可選為 1.2-1.6 倍，亦可選為 1.5 倍。具體的，例如市售非布司他的單片的含量為

20mg，則本揭露提供的非布司他的單位片劑含量為 30mg，市售非布司他的單片的含量為 40mg，則本揭露提供的非布司他的單位片劑含量為 60mg。增加的藥物劑量使降尿酸達標率增加，從而降低痛風發作頻率及保證療效。

【0067】 可選的實施方案中，本揭露提供的非布司他片的單位劑型中非布司他的量為 10mg-200mg，可選為 20mg-150mg，可選的非布司他的量為 10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg、100mg、105mg、110mg、115mg、120mg、125mg、130mg、135mg、140mg、145mg、150mg、155mg、160mg、165mg、170mg、175mg、180mg、185mg、190mg、195mg、200mg，可選為 30mg 和 60mg，速釋含藥包衣層與片芯中活性物質的含量比為 1：10-10：1，可選為 1：5-5：1。

【0068】 可選的實施方案中，該非布司他片含有以下成分：

片芯

非布司他

乳糖 50%-65%（質量百分比）；

微晶纖維素 10%-25%（質量百分比）；

交聯羧甲基纖維素鈉 8%-15%（質量百分比）；

羥丙基纖維素 1-5%（質量百分比）；

硬脂酸鎂 1%-5%（質量百分比），以片芯總重計；

包衣層

尤特奇 RSPO 15%-25%（質量百分比）；

尤特奇 RLPO 45%%-55%（質量百分比）；

Kollidon®SR 15%-25%（質量百分比）；

羥丙基甲基纖維素 8%-15%（質量百分比），以包衣層總重計。

【0069】 可選的實施方案中，該非布司他片含有以下成分：

片芯

非布司他

乳糖 50%-65%（質量百分比）；

微晶纖維素 10%-25%（質量百分比）；

交聯羧甲基纖維素鈉 8%-15%（質量百分比）；

羥丙基纖維素 1-5%（質量百分比）；

硬脂酸鎂 1%-5%（質量百分比）；

羥丙基甲基纖維素 3%-8%（質量百分比），以片芯總重計；

包衣層

尤特奇 RSPO 15%-25%（質量百分比）；

尤特奇 RLPO 45%%-55%（質量百分比）；

Kollidon®SR 15%-25%（質量百分比）；

羥丙基甲基纖維素 8%-15%（質量百分比），以包衣層總重計。

【0070】 可選的實施方案中，非布司他片中活性物質含量為 30mg，其中速釋含藥包衣層與片芯中活性物質的含量比為 1：10-10：1，可選為 1：5-5：1，可選為 1：2-1：1，亦可選為 2：3。

【0071】 可選的實施方案中非布司他片中活性物質含量為 60mg，其中速釋含藥包衣層與片芯中活性物質的含量比為 1：10-10：1，可選為 1：5-5：1，可選為 1：3-1：1，亦可選為 3：7。

【0072】 任選的，包衣層與非布司他速釋層之間存在隔離層，該隔離層是一層薄薄的高分子材料，形成薄膜狀的衣層，使得片重增加 1%-50%（質量百分比），可選 2%-4%。

【0073】 該隔離層的材料可選羥丙甲纖維素、聚維酮、共聚維酮、羥丙基纖維素和胃溶型歐巴代中的一種或多種，可選為胃溶型歐巴代，亦可選為胃溶型的歐巴（YS-1-7027-CN）。

【0074】 可選的實施方式中，本揭露提供的非布司他片，與菲布力 AUC（幾何均值）基本相當的基礎上，明顯延長有效血藥濃度維持時間，有效性提高，其中基本相當是指 AUC 比值在 85%-135%範圍內。

【0075】 本揭露提供的非布司他片，在明顯延長有效血藥濃度維持時間的基礎上降低了 Cmax 值，安全性更好。

【0076】 本揭露提供的非布司他片，受試者一日一次服用本揭露提供的非布司他片體內血藥濃度（幾何均值）≥100 ng/ml 的維持時間是受試者一日一次服用菲布力的 1-3 倍，可選為 1.25-2.0 倍。

【0077】 本揭露提供的非布司他片，受試者進食低脂低熱量餐（脂肪提供食物中約 10%的熱量，總熱量約 300 千卡）後，血藥濃度≥100 ng/ml 的維持時間至少為 10 小時，可選至少為 12 小時，可選至少為 15 小時。

【0078】 本揭露提供的非布司他片，受試者進食標準餐後，血藥濃度≥100 ng/ml 的維持時間至少為 12 小時，可選至少為 15 小時，可選至少為 17 小時。

【0079】 本揭露中所述的血藥濃度指的是幾何均值。

【0080】 本揭露提供的非布司他片在體內提供明顯的雙峰。

【0081】 本揭露提供的非布司他片，受試者服藥後血藥濃度複升時間為自服藥後 2-5 小時，可選為 3-4 小時。

【0082】 本揭露提供的非布司他片，在受試者體內破裂時間為自服藥後 2-5 小時，可選為 3-4 小時。

【0083】 本揭露提供一種上述的非布司他片在製備用於治療痛風、高尿酸血症、前列腺炎、炎性腸病、QT 間期延長、心肌梗塞、心臟肥大、高血壓、腎石病、慢性腎臟疾病、代謝綜合症、糖尿病、糖尿病性腎病、充血性心力衰竭的疾病的藥物中的用途。

【0084】 本揭露提供一種治療治療痛風、高尿酸血症、前列腺炎、炎性腸病、QT 間期延長、心肌梗塞、心臟肥大、高血壓、腎石病、慢性腎臟疾病、代謝綜合症、糖尿病、糖尿病性腎病、充血性心力衰竭的方法，給與患者上述本揭露提供的非布司他片。

【0085】 本揭露提供一種製備上述非布司他片的方法，該方法包括以下步驟：將非布司他與任選的片芯賦形劑製粒成第一顆粒；使第一顆粒成片芯；將包衣層輔料製粒成第二顆粒；將第二顆粒壓製包覆於片芯周圍；速釋層包衣。

【0086】 可選的實施方案中，該方法包括以下步驟：將非布司他與填充劑、黏合劑、部分崩解劑製粒，與剩餘的崩解劑、潤滑劑混合後壓製片芯；含有基質材料、水不溶的增塑劑和親水凝膠骨架材料的包衣層輔料製粒；壓製包芯片；速釋層包衣。

【0087】 可選的實施方案中，該方法包括以下步驟：將非布司他與乳糖、微晶纖維素、羥丙基纖維素及部分交聯羧甲基纖維素鈉製粒後與剩餘

的交聯羧甲基纖維素鈉、硬脂酸鎂混合後壓製片芯；將尤特奇 RSPO、尤特奇 RLPO、山嵛酸甘油酯及部分羥丙甲纖維素製粒後與 Kollidon SR、剩餘羥丙甲纖維素混合後壓製包芯片；速釋層包衣。

【0088】 可選的實施方案中，該方法包括以下步驟：將非布司他與乳糖、微晶纖維素、羥丙基纖維素基及部分交聯羧甲基纖維素鈉製粒後與剩餘的交聯羧甲基纖維素鈉、硬脂酸鎂混合後壓製片芯；將尤特奇 RSPO、尤特奇 RLPO、山嵛酸甘油酯及部分羥丙甲纖維素製粒後與 Kollidon SR、剩餘羥丙甲纖維素混合後壓製包芯片；歐巴代隔離層包衣；歐巴代與非布司他速釋層包衣。

【0089】 任選的，非布司他片的製備方法，在完成包芯片的製備後有薄膜包衣的步驟。

【0090】 本揭露另一方面提供一種非布司他片，包括含有活性藥物非布司他的片芯，和包覆於片芯的包衣層，片芯位於包衣層內，該片芯還含有占片芯總重的 1%-20%的親水凝膠骨架材料；包衣層含有至少一種基質材料，至少一種疏水性的增塑劑和至少一種親水凝膠骨架材料，另包括含有活性物質非布司他的速釋組分。

【0091】 可選的實施方案中，片芯的親水凝膠骨架材料選自纖維素衍生物、非纖維素多糖、天然膠、乙烯基聚合物或丙烯酸聚合物等；該纖維素衍生物可選自甲基纖維素、羥乙基纖維素、羥乙基甲基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羥甲基纖維素和羥甲基纖維素鈉等；該非纖維素多糖選自葡萄糖、殼多糖、脫乙醯殼多糖和半乳糖甘露聚糖等；該天

然膠選自果膠、海藻酸鈉、海藻酸鉀、瓊脂、角叉等膠、刺槐豆膠、爪耳樹膠等。

【0092】 可選的實施方案中，本揭露提供的非布司他片，片芯中的親水凝膠骨架材料為纖維素衍生物。

【0093】 可選的實施方案中，本揭露提供的非布司他的包芯片，片芯中的親水凝膠骨架材料選自羥乙基甲基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素。

【0094】 可選的實施方案中，本揭露提供的非布司他片，片芯中的親水凝膠骨架材料為羥丙基甲基纖維素。

【0095】 可選的實施方案中，本揭露提供的非布司他片，片芯中的親水凝膠骨架材料占片芯總重的 2%-10%。

【0096】 可選的實施方案中，本揭露提供的非布司他片，片芯中的親水凝膠骨架材料占片芯總重的 3%-8%。

【0097】 可選的實施方案中，該疏水性的增塑劑可選液狀石蠟、玉米油、蓖麻油、椰子油、甘油三醋酸酯、甘油單醋酸酯、二丁基癸二酸酯、鄰苯二甲酸二丁酯、長鏈脂肪醇、長鏈脂肪酸及其酯或其鹽類、山嵛酸甘油酯，可選為山嵛酸甘油酯，該水不溶的增塑劑的含量為包衣層總重的 0.1%-30%（質量百分比），可選為 0.5%-20%，亦可選為 1%-10%。

【0098】 本揭露中所述的增塑劑山嵛酸甘油酯是甘油與山嵛酸(一種 C_{22} 脂肪酸)形成的酯，山嵛酸甘油酯可以其單、雙或三酯或它們的混合物的形式存在，其 HLB 值可選小於 5，可選為約 2。

【0099】 申請人驚奇的發現不含疏水性的增塑劑的包衣層在水性介質中溶蝕嚴重，難以維持剛性及完整性，包衣層不能起到延緩時間段後釋放的效果。

【0100】 可選的實施方案中，該不溶於水或難溶於水的賦形劑可選自任意已知的水不溶性纖維素衍生物、聚合物以及聚乙酸乙烯酯和聚維酮混合物等，該水不溶性纖維素衍生物和聚合物包括烷基纖維素，如乙基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羧甲基纖維素以及它們的衍生物、聚甲基丙烯酸聚合物、聚乙酸乙烯酯以及纖維素乙酸酯聚合物、脂肪酸或其酯類或其鹽類、長鏈脂肪醇、聚氧乙烯烷基醚、聚氧乙烯硬脂酸、糖酯、月桂醯聚乙二醇-32 甘油、硬脂醯聚乙二醇-32 甘油等。

【0101】 可選的實施方案中，該基質材料選自聚甲基丙烯酸聚合物、聚乙酸乙烯酯和聚維酮混合物的組合。

【0102】 可選的實施方案中，包衣層中聚甲基丙烯酸聚合物的含量占包衣層總重的 50%-90%（質量百分比），可選為 60%-85%，亦可選為 65%-75%，乙酸乙烯酯和聚維酮混合物的含量為包衣層總重的 5%-40%（質量百分比），可選為 15%-25%。

【0103】 可選的實施方案中，該基質材料選自尤特奇與聚乙酸乙烯酯和聚維酮混合物的組合。

【0104】 可選的實施方案中，包衣層中尤特奇含量占包衣層總重的 50%-90%（質量百分比），可選為 60%-85%，亦可選為 65%-75%，聚乙酸乙烯酯和聚維酮混合物的含量為包衣層總重的 5%-40%（質量百分比），可選為 15%-25%。

【0105】 可選的實施方案中，該基質材料選自尤特奇 RL、尤特奇 RS 與聚乙酸乙烯酯和聚維酮混合物的組合，尤特奇 RL、尤特奇 RS 在水中不溶但是可以溶脹，從而在包衣中形成孔道，尤特奇 RL 的孔道直徑為 1-5μm，尤特奇 RS 的孔道直徑為 0.1-0.6μm。

【0106】 可選的實施方案中，包衣層中尤特奇 RL 與尤特奇 RS 的含量占包衣層總重的 50%-90%（質量百分比），可選為 60%-85%，亦可選為 65%-75%，聚乙酸乙烯酯和聚維酮混合物的含量為包衣層總重 5%-40%（質量百分比），可選為 15%-25%。

【0107】 可選的實施方案中，該基質材料選自尤特奇 RLPO 與尤特奇 RSPO 與聚乙酸乙烯酯和聚維酮混合物的組合。

【0108】 可選的實施方案中，包衣層中尤特奇 RLPO 與尤特奇 RSPO 的含量占包衣層總重的 50%-90%（質量百分比），可選為 60%-85%，亦可選為 65%-75%，聚乙酸乙烯酯和聚維酮混合物的含量為包衣層總重 5%-40%（質量百分比），可選為 15%-25%。

【0109】 可選的實施方案中，該基質材料選自尤特奇 RLPO、尤特奇 RSPO、Kollidon®SR 的組合。

【0110】 可選的實施方案中，包衣層中尤特奇 RLPO 與尤特奇 RSPO 的含量占包衣層總重的 50%-90%（質量百分比），可選為 60%-85%，亦可選為 65%-75%，Kollidon®SR 的含量為包衣層總重 5%-40%（質量百分比），可選為 15%-25%。

【0111】 可選的實施方案中，包衣層中尤特奇 RSPO 的含量占包衣層總重的 5%-40%（質量百分比），可選為 10%-30%，亦可選為 15%-25%。

【0112】 可選的實施方案中，包衣層中尤特奇 RLPO 的含量占包衣層總重的 20%-80%（質量百分比），可選為 30%-70%，亦可選為 45%-55%。

【0113】 可選的實施方案中，包衣層中尤特奇 RSPO 的含量占包衣層總重的 5%-40%（質量百分比），尤特奇 RLPO 的含量占包衣層總重 20%-80%（質量百分比），Kollidon®SR 的含量為包衣層總重 5%-40%（質量百分比）。

【0114】 可選的實施方案中，包衣層中尤特奇 RSPO 的含量占包衣層總重的 10%-30%（質量百分比），尤特奇 RLPO 的含量占包衣層總重的 30%-70%（質量百分比），Kollidon®SR 的含量為包衣層總重的 15%-25%（質量百分比）。

【0115】 可選的實施方案中，包衣層中尤特奇 RSPO 的含量占包衣層總重的 15%-25%（質量百分比），尤特奇 RLPO 的含量占包衣層總重的 45%-55%（質量百分比），Kollidon®SR 的含量為包衣層總重的 15%-25%（質量百分比）。

【0116】 可選的實施方案中，包衣層中的親水凝膠骨架材料選自甲基纖維素、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羥甲基纖維素、羥甲基纖維素鈉、殼多糖、脫乙醯殼多糖、半乳糖甘露聚糖、果膠、海藻酸鈉、海藻酸鉀、瓊脂、角叉菜膠、刺槐豆膠等。

【0117】 可選的實施方案中，包衣層中的親水凝膠骨架材料為羥丙基甲基纖維素，該羥丙基甲基纖維素材料選自重均分子量低、黏度低的材料，諸如 E-型甲基纖維素。

【0118】 可選的實施方案中，本揭露包衣層中親水凝膠骨架材料的含量為包衣層總重的 1%-30%（質量百分比），可選為 5%-20%，亦可選為 8%-15%。

【0119】 可選的實施方案中，該親水凝膠骨架材料為 E-型羥丙基甲基纖維素，其含量為包衣層總重的 1%-30%（質量百分比），可選為 5%-20%，亦可選為 8%-15%。

【0120】 本揭露中，為適應製備工藝的需求，可選的親水凝膠骨架材料也可以做為黏合劑。

【0121】 本揭露提供的非布司他片，片芯中除含有活性物質非布司他外，還含有本領域公知的速釋製劑的崩解劑，在本揭露中崩解劑可以是在水介質存在時泡騰和/或膨脹的材料，從而可提供必要的力量使包衣材料發生機械性破裂，具體的，崩解劑可以選自交聯羧甲基纖維素鈉、乾澱粉、低取代羥丙甲基纖維素、羧甲基澱粉鈉及交聯聚維酮等，可選交聯羧甲基纖維素鈉，崩解劑的用量可為片芯重量的 2%-35%（質量百分比），可選的可以是片芯重量的 5%-25%，可選的，可以是片芯重量的 8%-15%。

【0122】 本揭露提供的非布司他片，片芯中還可以含有藥學上可接受的水溶性填充劑和/或水不溶性填充劑，水溶性填充劑包括乳糖、甘露醇、蔗糖、山梨醇等，水不溶性填充劑包括澱粉、微晶纖維素、硫酸鈣、磷酸氫鈣等，稀釋劑的含量可以是片芯重量的 1%-99%（質量百分比），可選為 20%-85%，亦可選為 60%-80%。

【0123】 可選的實施方案中，片芯的填充劑選自水溶性填充劑與水不溶性填充劑的組合，其中水溶性填充劑的含量可以是片芯重量的 35%-75%

（質量百分比），可選為 45%-70%，亦可選為 50%-65%；水不溶性填充劑的含量可以是片芯重量的 1%-30%（質量百分比），可選為 10%-25%。

【0124】 可選的實施方案中，片芯的填充劑為選自水溶性填充劑的乳糖和選自水不溶性填充劑的微晶纖維素的組合。

【0125】 本揭露提供的非布司他片，片芯中還可以含有藥學上可接受的黏合劑，黏合劑可以選自例如羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、聚乙烯吡咯烷酮、甲基纖維素、羧甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、海藻糖和支鏈澱粉中的至少一種，但不限於此，黏合劑的含量可以為片芯總重量的 1%-5%（質量百分比）。

【0126】 可選的實施方案中，黏合劑為羥丙基纖維素。

【0127】 片芯中可含有合適的潤滑劑，例如膠態二氧化矽、滑石粉、硬脂酸、硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、硬脂酸富馬酸鈉、聚乙二醇或十二烷基硫酸鈉，片芯中潤滑劑的含量為片芯總重的 0.5%-10%（質量百分比），可選為 1%-5%。

【0128】 可選的實施方案中，片芯的潤滑劑為硬脂酸鎂。

【0129】 適當的，可以在片芯加入著色劑來保證片芯在包衣內準確定位以確保片劑具有合適的包衣厚度，使得延緩時間重現性好，從而避免患者內部(intra-subject)和患者之間的生物利用率差異，適當的著色劑可以是氧化鐵、二氧化鈦、氫氧化鐵等，著色劑的選擇並不限定本揭露的範圍，著色劑的含量是片芯總重的 0.1%-3%，可選為 0.4%-1%。

【0130】 本揭露提供的非布司他片提供足以使其在進食狀態下胃部滯留的初始直徑，例如約 12-18mm 直徑的片劑在進食狀態下通常可以抵抗

藉由幽門括約肌，具體的本揭露的非布司他的包芯片的初始最大直徑可以為 12-16mm，可選為 13-15mm。

【0131】 可選的實施方案中，本揭露提供的非布司他片為胃部滯留片。

【0132】 本揭露中片芯硬度相對較低，保證水介質接觸到片芯後，片芯能夠膨脹，使得外包層更好的破裂，片芯的硬度為 10-120N，可選為 20-60N。為保證包芯片的機械穩定性，使得其足以抵抗胃部產生的壓力，尤其是在有食物存在時，保證外包層的完整性不受破壞，片劑的硬度控制在 30-250N，可選為 70-180N。本揭露中，非布司他從片芯釋放，不是藥物藉由膨脹的包衣材料而擴散的結果，是包衣物理破裂的結果。

【0133】 可選的實施方案中，本揭露提供的非布司他片具有緩釋的效果。

【0134】 可選的實施方案中，本揭露提供一種非布司他片的速釋組分為速釋含藥包衣層。

【0135】 可選的實施方案中，非布司他的速釋含藥包衣層，含有活性藥物非布司他及包衣材料，該包衣材料可選羥丙基甲基纖維素、羥丙基纖維素、聚乙烯醇、胃溶型歐巴代，可選為胃溶型歐巴代，亦可選為歐巴代（03K180007-CN）。

【0136】 可選的實施方案中，本揭露提供的非布司他片的單位劑型中非布司他的含量為菲布力單位劑型中非布司他含量的 1.1-1.8 倍，可選為 1.2-1.6 倍，亦可選為 1.5 倍。具體的，例如市售非布司他的單片的含量為 20mg，則本揭露提供的非布司他的單位片劑含量為 30mg，市售非布司他

的單片的含量為40mg，則本揭露提供的非布司他的單位片劑含量為60mg。增加的藥物劑量使降尿酸達標率增加，從而降低痛風發作頻率及保證療效。

【0137】 可選的實施方案中，本揭露提供的非布司他片的單位劑型中非布司他的量為 10mg-200mg，可選為 20mg-150mg，可選的非布司他的量為 10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg、100mg、105mg、110mg、115mg、120mg、125mg、130mg、135mg、140mg、145mg、150mg、155mg、160mg、165mg、170mg、175mg、180mg、185mg、190mg、195mg、200mg，可選為 30mg 和 60mg，速釋組分與片芯中活性物質的含量比為 1：10-10：1，可選為 1：5-5：1。

【0138】 可選的實施方案中，該非布司他片含有以下成分：

片芯

非布司他

乳糖 50%-65%（質量百分比）；

微晶纖維素 10%-25%（質量百分比）；

交聯羧甲基纖維素鈉 8%-15%（質量百分比）；

羥丙基纖維素 1-5%（質量百分比）；

羥丙甲基纖維素 3%-8%（質量百分比）；

硬脂酸鎂 1%-5%（質量百分比），以片芯總重計；

包衣層

尤特奇 RSPO 15%-25%（質量百分比）；

尤特奇 RLPO 45%-55%（質量百分比）；

Kollidon®SR 15%-25%（質量百分比）；

羥丙基甲基纖維素 8%-15%（質量百分比），以包衣層總重計。

【0139】 可選的實施方案中，非布司他片中活性物質含量為 30mg，其中速釋含藥包衣層與片芯中活性物質的含量比為 1：10-10：1，可選為 1：5-5：1，可選為 1：2-1：1，亦可選為 2：3。

【0140】 可選的實施方案中非布司他片中活性物質含量為 60mg，其中速釋含藥包衣層與片芯中活性物質的含量比為 1：10-10：1，可選為 1：5-5：1，可選為 1：3-1：1，亦可選為 3：7。

【0141】 任選的，包衣層與非布司他速釋層之間存在隔離層，該隔離層是一層薄薄的高分子材料，形成薄膜狀的衣層，使得片重增加 1%-50%（質量百分比），可選為 2%-4%。

【0142】 該隔離層的材料可選羥丙甲纖維素、聚維酮、共聚維酮、羥丙基纖維素和胃溶型歐巴代中的一種或多種，可選為胃溶型歐巴代，亦可選為胃溶型的歐巴（YS-1-7027-CN）。

【0143】 本揭露提供的非布司他片，使得活性物質非布司他在預定延緩時間段釋放，達到控釋效果，該包衣層能夠在水性介質中浸泡至少 1 小時之後破裂，釋放活性物質，可選為 1.5 小時之後破裂，亦可選為 2 小時以後破裂，本揭露中提供的包芯片的包衣層在水性介質中的破裂時間不晚於 4 小時。本揭露中該包衣層在水性介質中破裂時間的考察是指採用槳法 50rpm，在 pH4.5PBS-0.5%SDS 介質 500mL 中考察的結果。

【0144】 對於給定活性藥物而言，如果能夠用將藥物可控地幾乎完全輸送至特定吸收窗口，或者在胃腸道中該活性藥物的降解或代謝較高的區

域優先地避免或降低釋放速率，此外，將活性藥物遞送至吸收窗口可以增加藥物的功效和/或減少或消除副作用。出於該方面考慮，包衣層破裂太晚則可能錯過吸收窗，本揭露中提供的包芯片，該包衣層能夠在黏性介質中浸泡時間≤6 小時時發生破裂，釋放活性物質，可選為≤5 小時破裂，可選的≤4 小時破裂。本揭露中所述的包衣層在黏性介質中破裂時間的考察是指採用籃法 75rpm，500mL pH4.5 PBS-2.5% HPMC K100LV 介質中實驗 2h，再更換至 500ml 0.1MHCl-3%HPMC E5LV 介質中繼續實驗，考察在黏性介質中破裂時間。

【0145】 本揭露中所述的包衣層按照溶出度與釋放度測定法（中國藥典 2015 年版四部通則 0931 第二法），以 2.5%HPMC K100LV-pH6.0 磷酸鹽緩衝液 500ml 為溶出介質，溫度為 37±0.5℃，轉速為每分鐘 150 轉，4h 後棄去上述各溶出杯中的介質，隨即在各溶出杯中加入 900ml 預熱至 37±0.5℃的 pH6.8 磷酸鹽緩衝液，轉速不變，繼續依法操作，3-5h 破裂。

【0146】 本揭露中，延緩時間段內片芯的釋放量不大於片芯非布司他的總量的約 10%應理解為片芯基本無藥物釋放，片芯在延緩時間屆滿後在很短的時間內釋放全部或基本全部的非布司他，具體為包衣層破裂 1 小時內，片芯的非布司他釋放量為片芯非布司他總量的 65%以上，可選為 70%以上，亦可選為 75%以上。

【0147】 可選的實施方式中，本揭露提供的非布司他片，與菲布力 AUC（幾何均值）基本相當的基礎上，明顯延長有效血藥濃度維持時間，有效性提高，其中基本相當是指 AUC 比值在 85%-135%範圍內。

【0148】 本揭露提供的非布司他片，在明顯延長有效血藥濃度維持時間的基礎上降低了 Cmax 值，安全性更好。

【0149】 本揭露提供的非布司他片，受試者一日一次服用本揭露提供的非布司他片體內血藥濃度（幾何均值）≥100 ng/ml 的維持時間是受試者一日一次服用菲布力的 1-3 倍，可選為 1.25-2.0 倍。

【0150】 本揭露提供的非布司他片，受試者進食中脂晚餐後，血藥濃度≥100 ng/ml 的維持時間至少為 10 小時，可選至少為 12 小時，可選至少為 15 小時。

【0151】 本揭露提供的非布司他片，受試者服藥後血藥濃度複升時間為自服藥後 2-5 小時，可選為 3-4 小時。

【0152】 本揭露提供的非布司他片，在受試者體內破裂時間為自服藥後 2-5 小時，可選為 3-4 小時。

【0153】 本揭露提供一種上述的非布司他片在製備用於治療痛風、高尿酸血症、前列腺炎、炎性腸病、QT 間期延長、心肌梗塞、心臟肥大、高血壓、腎石病、慢性腎臟疾病、代謝綜合症、糖尿病、糖尿病性腎病、充血性心力衰竭的疾病的藥物中的用途。

【0154】 本揭露提供一種治療治療痛風、高尿酸血症、前列腺炎、炎性腸病、QT 間期延長、心肌梗塞、心臟肥大、高血壓、腎石病、慢性腎臟疾病、代謝綜合症、糖尿病、糖尿病性腎病、充血性心力衰竭的方法，給與患者上述本揭露提供的非布司他片。

【0155】 本揭露提供一種製備上述非布司他片的方法，該方法包括以下步驟：將非布司他與任選的片芯賦形劑製粒成第一顆粒；使第一顆粒成

片芯；將包衣層輔料製粒成第二顆粒；將第二顆粒壓製包覆於片芯周圍；速釋層包衣。

【0156】 可選的實施方案中，該方法包括以下步驟：將非布司他與填充劑、黏合劑、部分崩解劑製粒，與片芯中的親水凝膠骨架材料、剩餘的崩解劑、潤滑劑混合後壓製片芯；含有基質材料、水不溶的增塑劑和親水凝膠骨架材料的包衣層輔料製粒；壓製包芯片；速釋層包衣。

【0157】 可選的實施方案中，該方法包括以下步驟：將非布司他與乳糖、微晶纖維素、羥丙基纖維素及部分交聯羧甲基纖維素鈉製粒後與羥丙甲基纖維素、剩餘的交聯羧甲基纖維素鈉、硬脂酸鎂混合後壓製片芯；將尤特奇 RSPO、尤特奇 RLPO、山嵛酸甘油酯及部分羥丙甲纖維素製粒後與 Kollidon®SR、剩餘羥丙甲纖維素混合後壓製包芯片；速釋層包衣。

【0158】 可選的實施方案中，該方法包括以下步驟：將非布司他與乳糖、微晶纖維素、羥丙基纖維素基及部分交聯羧甲基纖維素鈉製粒後與羥丙甲基纖維素、剩餘的交聯羧甲基纖維素鈉、硬脂酸鎂混合後壓製片芯；將尤特奇 RSPO、尤特奇 RLPO、山嵛酸甘油酯及部分羥丙甲纖維素製粒後與 Kollidon®SR、剩餘羥丙甲纖維素混合後壓製包芯片；歐巴代隔離層包衣；歐巴代與非布司他速釋層包衣。

【0159】 任選的，非布司他片的製備方法，在完成包芯片的製備後有薄膜包衣的步驟。

【0160】 本揭露提供一種治療痛風、高尿酸血症、前列腺炎、炎性腸病、QT 間期延長、心肌梗塞、心臟肥大、高血壓、腎石病、慢性腎臟疾病、代謝綜合症、糖尿病、糖尿病性腎病、充血性心力衰竭的方法，中脂晚餐

後給與患者包含 30mg 非布司他的非布司他片或給與患者包含 60mg 非布司他的非布司他片，一日一次給藥。

【0161】 本揭露提供的治療痛風、高尿酸血症、前列腺炎、炎性腸病、QT 間期延長、心肌梗塞、心臟肥大、高血壓、腎石病、慢性腎臟疾病、代謝綜合症、糖尿病、糖尿病性腎病、充血性心力衰竭的方法，中脂晚餐後給與患者包含 30mg 非布司他的非布司他片，平均血藥濃度≥100 ng/ml 的維持時間至少為 10 小時。

【0162】 本揭露提供的治療痛風、高尿酸血症、前列腺炎、炎性腸病、QT 間期延長、心肌梗塞、心臟肥大、高血壓、腎石病、慢性腎臟疾病、代謝綜合症、糖尿病、糖尿病性腎病、充血性心力衰竭的方法，中脂晚餐後給與患者包含 60mg 非布司他的非布司他片，平均血藥濃度≥100 ng/ml 的維持時間至少為 15 小時。

【0163】 在一些實施方案中，中脂晚餐後給與患者包含 60mg 非布司他的非布司他片，平均血藥濃度≥100 ng/ml 的維持時間至少為 18 小時。

【圖式簡單說明】

【0164】 圖 1 為包芯片以及 X 軸和 Y 軸的示意圖；

【0165】 圖 2 為包芯片破裂示意圖；

【0166】 圖 3 為 30mg 規格兩批樣品體外溶出曲線；

【0167】 圖 4 為 60mg 規格兩批樣品體外溶出曲線；

【0168】 圖 5 為 Beagle 犬單次灌胃給予 60mg*4 片非布司他緩釋片或 40mg*4 片非布司他片後的平均藥物濃度-時間對數圖（飽腹，餵食後 1h 給藥）。

【0169】 圖 6 為包芯片小開口示意圖。

【實施方式】

【0170】 以下藉由具體實施例對本揭露的內容作進一步的詳細說明，但不應將此理解為本揭露上述主題的範圍僅局限於以下的實例。

實施例 1、非布司他片（處方 1）的製備

表 1. 60mg 及 30mg 規格的非布司他片的製備

-		原輔料名稱	60mg 規格單位製劑處方（mg）		30mg 規格單位製劑處方（mg）	
		-	用量（mg）	比例（%）	用量（mg）	比例（%）
片芯	流化顆粒	非布司他	42	17.8	18	7.6
		一水乳糖	126	53.4	145.4	61.6
		MCC Type101	30	12.7	34.6	14.7
		CC-Na	5.5	2.3	5.5	2.3
		黃氧化鐵	1	0.4	1	0.4
		HPC (SL)	5	2.1	5	2.1
		顆粒總重	209.5	/	209.5	/
	外加輔料	CC-Na	23.6	10	23.6	10
		硬脂酸鎂	2.9	1.2	2.9	1.2
-		片芯總重	236		236	
外包層增重 510mg	流化製粒	RSPO	106.335	20.85	106.335	20.85
		RLPO	248.115	48.65	248.115	48.65
		山嵛酸甘油酯	7.65	1.5	7.65	1.5
		HPMC E5LV	7.65	1.5	7.65	1.5
	外加輔料	Kollidon®SR	102	20	102	20
		HPMC E5LV	38.25	7.5	38.25	7.5
-		下層+上層填料	305mg+205mg		305mg+205mg	
隔離層		歐巴代 YS-1-7027-CN	14.920	增重 2%	14.920	增重 2%
含藥層		非布司他	18mg	增重 8%	12mg	增重 8%
		歐巴代 03K180007-CN	42.87		42.87	

1、製備方法：

1）片芯製備（2000片）

【0171】 按處方規定量準確稱取各種原輔料，稱取處方量的黏合劑羥丙基纖維素(SL)攪拌下加入到已稱好的純化水中，配置成5%的水溶液，將處方量非布司他、微晶纖維素（MCC Type101）、乳糖、交聯羧甲基纖維素鈉（CC-Na）、黃氧化鐵置於流化床中混合，以處方量羥丙基纖維素(SL)的5%溶液作為黏合劑，製粒，乾燥。將整粒後的顆粒及按收率折算後的外加輔料交聯羧甲基纖維素鈉及硬脂酸鎂加入混合罐中進行混合，使用STYL'One單衝壓片機（沖模10.0mm淺凹沖，R=24.75mm）進行壓片，片劑硬度控制為20-60N。

2）外包層製備

【0172】 稱取處方量的羥丙甲纖維素E5LV攪拌下加入純化水中，配置成5%的水溶液，將處方量尤特奇RSPO、尤特奇RLPO、山嵛酸甘油酯置於流化床中以HPMC E5LV的5%溶液作為黏合劑，製粒、乾燥，按收率折算後將外加輔料Kollidon®SR、HPMC E5LV加入混合罐中進行總混。

3）包芯片製備

【0173】 使用STYL' One單衝壓片機（沖模14.0mm淺凹沖，R=24.75mm）按照理論下層填料305mg，上層填料205mg進行壓片，包芯片理論總重為746mg，片重差異控制範圍為±3%，片劑硬度控制為170-230N。

4）隔離層包衣

【0174】 配置 10%濃度的歐巴代（YS-1-7027-CN）水溶液作為包衣材料，作為隔離層包衣液。

5）速釋層包衣

【0175】 稱取處方量的純化水，在攪拌下緩慢加入歐巴代（03K180007-CN）攪拌 45min，再加入非布司他，配置為固含量為 12%的溶液，攪拌至分散均勻後，作為速釋層包衣液。

2、包芯片素片（未包隔離層和速釋層）體外開蓋中控數據

【0176】 為保證包芯片在體內在一定時間內開蓋，進行體外開蓋時間中控。包芯片開蓋時間受片芯吸水速度影響，所以介質黏性對開蓋時間影響較大，在水性介質中開蓋較快，在黏性介質中開蓋較慢。為防止包芯片過早開蓋達不到延緩釋放目的，考察在水性介質 pH4.5PBS-0.5%SDS 中開蓋時間；為防止包芯片開蓋太晚錯過吸收窗，考察在黏性介質 pH4.5PBS-2.5%HPMC K100LV（模擬飽腹胃液黏度和 pH）+0.1MHCl-3%HPMC E5LV（模擬胃排空後胃液黏度和 pH）中開蓋時間。

2.1 水性介質中溶出度測試

表 2. 採用槳法 50rpm，在 pH4.5PBS-0.5%SDS 介質 500ml 中考察開蓋時間。

30mg 規格	批次 1	2h38min	2h08min	2h36min	2h37min	2h48min	2h17min
	批次 2	2h26min	2h07min	2h31min	2h04min	2h44min	2h42min
60mg 規格	批次 1	2h42min	2h25min	2h10min	2h41min	2h23min	2h32min
	批次 2	2h26min	2h06min	2h04min	2h28min	2h10min	2h13min

2.2 黏性介質中溶出度測試

【0177】 採用籃法 75rpm，在 500ml pH4.5PBS-2%HPMC K100LV 介質中實驗 2h，再更換至 500ml 0.1MHCl-3%HPMC E5LV 介質中繼續實驗，考察在黏性介質中開蓋時間，更換介質後每 30min 停機觀察包芯片。

表 3.

30mg 規格	批次 1	3.5h	3.5h	3h	3.5h	3.5h	3h
	批次 2	3h	3h	3h	3h	3.5h	3.5h
60mg 規格	批次 1	3h	3h	3h	3h	3h	3h
	批次 2	2h45min	2h45min	3h	3h	2h45min	2h45min

2.3 非布司他片成品體外溶出數據：

【0178】 按照溶出度與釋放度測定法（中國藥典 2015 年版四部通則 0931 第二法），以 2.5%HPMC K100LV-pH6.0 磷酸鹽緩衝液 500ml 為溶出介質，溫度為 37±0.5℃，轉速為每分鐘 150 轉，依法操作經 1h、2h、3h、4h 分別取溶出液 5ml，濾過，取續濾液作為供試品溶液，1h、2h、3h 同時補充相同溫度相同體積的溶出介質。4h 後棄去上述各溶出杯中的介質，隨即在各溶出杯中加入 900ml 預熱至 37±0.5℃的 pH6.8 磷酸鹽緩衝液，轉速不變，繼續依法操作，經 0.5h、1h、1.5h、2h 分別取溶出液 5ml，濾過，取續濾液作為供試品溶液，並同時補充相同溫度相同體積的溶出介質，高效液相色譜法測定累積溶出量（%）。

表 4.

規格	批號	1h	2h	4h	4.5h	5h	5.5h	6h	7h
30mg 規格	批次 1	41.95	44.49	44.61	80.06	91.71	91.45	91.13	90.14
	批次 2	44.73	45.77	45.76	82.17	94.02	94.28	95.30	93.98
60mg 規格	批次 1	26.62	29.38	30.87	76.76	85.28	85.79	85.82	85.31
	批次 2	32.75	33.25	33.08	80.67	90.14	92.63	92.41	91.33

【0179】 具體溶出曲線見圖 3 與圖 4。

3、外包層厚度測量

【0180】 經測量，Y 軸外包層厚度一側為 1.2-1.4mm，另一側為 1.7-1.9mm；X 軸方向外包層厚度約為 2mm。

實施例 2、動物藥物代謝動力學（PK）結果

【0181】 本實驗採用雙週期交叉實驗設計，12 隻雄性 Beagle 犬分兩組分別灌胃給藥 240mg（60mg*4 片）非布司片和 160mg（40mg*4 片）非布司他片（菲布力），對比研究 Beagle 犬體內藥物濃度-時間變化過程，研究兩者的藥代動力學行為。

【0182】 Beagle 犬單次灌胃給予 240 mg 劑量的供試品非布司他片後，血藥濃度先在 0.5 h 左右達到一個較低的峰值，濃度約為 2180 ng/mL，隨後下降，在 2.00 h 時血藥濃度再次升高，在 4 h 左右達到更高的血藥濃度峰，濃度約為 4490 ng/mL，隨後血藥濃度隨時間逐漸下降，總體的達峰濃度 Cmax 為 5340±2350 ng/mL，達峰時間 Tmax 為 4.00[0.500, 4.00] h。藥物濃度-時間曲線下面積 AUC_{INF_obs} 為 19100±8960 h*ng/mL，血藥濃度高於 100ng/mL 的總時間 $Time_{High}$ 為 12.3±4.88 h

【0183】 Beagle 犬單次灌胃給予 160 mg 劑量的對照品非布司他片（菲布力）後，血藥濃度在 1.00[0.250, 1.00] h 左右達峰，隨後血藥濃度隨時間逐漸下降，達峰濃度 Cmax 為 6930 ± 3290 ng/mL。藥物濃度-時間曲線下面積 AUC_{INF_obs} 為 15700 ± 7680 h*ng/mL，血藥濃度高於 100ng/mL 的總時間 $Time_{High}$ 為 9.86±5.00 h，具體見圖 5。

【0184】 Beagle 犬經口灌胃給予 240 mg 劑量的供試品非布司他片與經口灌胃給予 160 mg 劑量的對照品非布司他片（菲布力）相比，在藥物系統暴露量相當的情況下，非布司他緩釋片出現明顯的雙吸收峰，Cmax 顯著降低，平均血藥濃度維持在有效血藥濃度（＞100 ng/mL）的總時間為對照品非布司他片的 1.25 倍，顯示臨床上非布司他片藥效維持時間更長、安全性更好。

實施例 3、 非布司他片（處方 2）的製備

表 5.處方 2 組成

名稱	組成		60mg 規格單位製劑處方/mg		30mg 規格單位製劑處方/mg	
			用量（mg）	比例(%)	用量（mg）	比例(%)
片芯	流化床製粒	非布司他	42.000	17.80	18.000	7.63
		乳糖	126.000	53.39	126.000	53.39
		微晶纖維素	30.000	12.71	54.000	22.88
		交聯羧甲基纖維素鈉	5.500	2.33	5.500	2.33
		黃氧化鐵	1.000	0.42	1.000	0.42
		羥丙纖維素	5.000	2.12	5.000	2.12
		純化水	95.000	N/A	95.000	N/A
		顆粒總重	209.500	N/A	209.500	N/A
	外加輔料	交聯羧甲基纖維素鈉	14.160	6.00	14.160	6.00
		羥丙甲纖維素	9.440	4.00	9.440	4.00
		硬脂酸鎂	2.900	1.23	2.900	1.23
		片芯總重	236.000	100.00	236.000	100.00
外包層	流化床製粒	尤特奇 RSPO	104.040	20.40	104.040	20.40
		尤特奇 RLPO	242.760	47.60	242.760	47.60
		山嵛酸甘油酯	15.300	3.00	15.300	3.00
		羥丙甲纖維素（LV）	7.650	1.50	7.650	1.50
		純化水	145.35	N/A	145.35	N/A
	外加輔料	Kollidon®SR	102.000	20.00	102.000	20.00
		羥丙甲纖維素（LV）	38.250	7.50	38.250	7.50
		外包層總重	510.000	100.00	510.000	100.00
	下層+上層填料		305+205		285+225	
隔離層	薄膜包衣預混劑（胃溶型）		11.936	增重 2.0%	11.936	增重 2.0%
	滑石粉		2.984		2.984	
	純化水		84.55		84.55	
速釋層	非布司他		18.000	增重 8.0%	12.000	增重 8.0%
	薄膜包衣預混劑（胃溶型）		42.870		48.870	
	純化水		446.380		446.380	
合計			821.790	N/A	821.790	N/A

製備工藝參考處方 1。

實施例 4、處方 2 在健康人體中的藥物代謝動力學研究

4.1 研究目的

【0185】 1）考察和比較中國健康成年受試者單劑量口服江蘇恒瑞醫藥股份有限公司研製的非布司他片（大規格：60 mg，N=12，中脂晚餐後）與帝人製藥有限公司生產的非布司他片（規格：40 mg，N=40，早上空腹）的藥物代謝動力學特徵及相對生物利用度。

藥物代謝動力學參數	T- 60mg（N=12，中脂晚餐後）	R- 40mg（N=40，早上空腹）
C_{max} (ng/mL)	1755	2100
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	9127	7121
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	9434	7204
$t_{1/2}$(h)	8.5	6.9
有效濃度（≥100ng/mL）維持時間(h)	18.2	9.2

【0186】 結果提示，中脂晚餐後 T 製劑有效濃度（血藥濃度≥100 ng/ml）的維持時間均比早上空腹的 R 製劑顯著延長。

對比例 1.

【0187】 按照實施例 1 製備方法製備表 7 中的處方，採用槳法 50rpm，在 pH4.5PBS-0.5%SDS 介質 500ml 中考察開蓋時間。

表 7.

-		原輔料名稱	60mg 規格單位製劑處方（mg）	
		-	用量（mg）	比例（%）
片芯	流化顆粒	非布司他	42	17.8%
		一水乳糖	126	53.4%
		MCC Type101	30	12.7%
		CC-Na	5.5	2.3%
		黃氧化鐵	1	0.4%
		HPC (SL)	5	2.1%
		顆粒總重	209.5	/
	外加輔料	CC-Na	23.6	10%
		硬脂酸鎂	2.9	1.2%
-		片芯總重	236	
外包層增重 510mg	流化製粒	RSPO	120.105	23.55
		RLPO	280.245	54.95
		山嵛酸甘油酯	0	0
		HPMC E5LV	7.65	1.5%
	外加輔料	Kollidon® SR	63.75	12.5
		HPMC E5LV	38.25	7.5
-		下層+上層填料	305mg+205mg	

【0188】 上述處方製備的包芯片在水性介質中外包層溶蝕很嚴重，並在 1h 內破裂，難以維持剛性和完整性。

【符號說明】

【0189】

X,Y:軸

第 110111923 號專利申請案
113 年 12 月 26 日修正替換頁

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種包芯片，包括含有活性藥物非布司他的片芯，和包覆於該片芯的包衣層，該片芯位於該包衣層內，Y 軸方向該片芯兩側的包衣層厚度至少有一側小於 X 軸方向的包衣層厚度，其中該包衣層含有至少一種基質材料、至少一種親水凝膠骨架材料和 1%至 10%的山嵛酸甘油酯，該基質材料為聚甲基丙烯酸聚合物、聚乙酸乙烯酯和聚維酮混合物的組合，該親水凝膠骨架材料選自羥丙基甲基纖維素，該包衣層採用製粒後壓製包衣的方法製備。

【請求項2】 如請求項 1 所述的包芯片，其中，該包芯片的最大直徑為 12-16mm。

【請求項3】 如請求項 1 所述的包芯片，其中，該包芯片的最大直徑為 13-15mm。

【請求項4】 如請求項 1 所述的包芯片，其中，該聚甲基丙烯酸聚合物選自尤特奇 RLPO 和尤特奇 RSPO，該聚乙酸乙烯酯和聚維酮混合物選自 Kollidon®SR。

【請求項5】 如請求項 4 所述的包芯片，其中，該包衣層中尤特奇 RLPO 與尤特奇 RSPO 的含量為包衣層總重的 50%-90%，Kollidon®SR 的含量為包衣層總重的 5%-40%。

【請求項6】 如請求項 5 所述的包芯片，其中，該包衣層中尤特奇 RLPO 與尤特奇 RSPO 的含量為包衣層總重的 60%-85%。

【請求項7】 如請求項 6 所述的包芯片，其中，該包衣層中尤特奇 RLPO 與尤特奇 RSPO 的含量為包衣層總重的 65%-75%。

【請求項8】 如請求項 5 所述的包芯片，其中，該包衣層中 Kollidon®SR 的含量為包衣層總重的 15%-25%。

【請求項9】 如請求項 5 所述的包芯片，其中，該包衣層中尤特奇 RSPO 的含量為包衣層總重的 5%-40%。

【請求項10】 如請求項 9 所述的包芯片，其中，該包衣層中尤特奇 RSPO 的含量為包衣層總重的 10%-30%。

【請求項11】 如請求項 10 所述的包芯片，其中，該包衣層中尤特奇 RSPO 的含量為包衣層總重的 15%-25%。

【請求項12】 如請求項 5 所述的包芯片，其中，該包衣層中尤特奇 RLPO 的含量占包衣層總重的 20%-80%。

【請求項13】 如請求項 12 所述的包芯片，其中，該包衣層中尤特奇 RLPO 的含量占包衣層總重的 30%-70%。

【請求項14】 如請求項 13 所述的包芯片，其中，該包衣層中尤特奇 RLPO 的含量占包衣層總重的 45%-55%。

【請求項15】 如請求項 1 至 14 中任一項所述的包芯片，其中，該片芯還含有選自崩解劑、填充劑、黏合劑、潤滑劑、著色劑的至少一種賦形劑；該崩解劑選自交聯羧甲基纖維素鈉、乾澱粉、低取代羥丙甲基纖維素、羧甲基澱粉鈉及交聯聚維酮；該填充劑選自水溶性填充劑和/或水不溶性填充劑，其中該水溶性填充劑選自乳糖、甘露醇、蔗糖、山梨醇，該水不溶性填充劑選自澱粉、微晶纖維素、硫酸鈣、磷酸氫鈣；該黏合劑選自羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、聚乙烯吡咯烷酮、甲基纖維素、羧甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、海藻糖和支鏈澱粉；該潤滑劑選自膠態二氧化矽、

滑石粉、硬脂酸、硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、硬脂酸富馬酸鈉、聚乙二醇或十二烷基硫酸鈉；該著色劑選自氧化鐵、二氧化鈦、氫氧化鐵。

【請求項16】 如請求項 15 所述的包芯片，其中，該崩解劑選自交聯羧甲基纖維素鈉；該填充劑選自乳糖與微晶纖維素的組合；該黏合劑選自羥丙基纖維素；該潤滑劑選自硬脂酸鎂；該著色劑選自氧化鐵。

【請求項17】 一種非布司他片，含有如請求項 1 至 16 中任一項所述的包芯片，還含有非布司他的速釋組分。

【請求項18】 如請求項 17 所述的非布司他片，其中，該包芯片的包衣層外含有非布司他的速釋含藥包衣層。

【請求項19】 如請求項 18 所述的非布司他片，其中，該速釋含藥包衣層的包衣材料選自羥丙基甲基纖維素、羥丙基纖維素、聚乙烯醇、胃溶型歐巴代。

【請求項20】 如請求項 19 所述的非布司他片，其中，該速釋含藥包衣層的包衣材料選自胃溶型歐巴代。

【請求項21】 如請求項 20 所述的非布司他片，其中，該速釋含藥包衣層的包衣材料選自歐巴代（03K180007-CN）。

【請求項22】 如請求項 17 所述的非布司他片，其中，該緩/控釋片含有以下成分：

片芯

非布司他

乳糖 50%-65%；

微晶纖維素 10%-25%；

交聯羧甲基纖維素鈉 8%-15%；

羥丙基纖維素 1-5%；

硬脂酸鎂 1%-5%，以片芯總重計；

包衣層

尤特奇 RSPO 15%-25%；

尤特奇 RLPO 45%%-55%；

Kollidon®SR 15%-25%；

羥丙基甲基纖維素 8%-15%，以包衣層總重計。

【請求項23】 一種如請求項 17 至 22 中任一項所述的非布司他片在製備用於治療痛風、高尿酸血症、前列腺炎、炎性腸病、QT 間期延長、心肌梗塞、心臟肥大、高血壓、腎石病、慢性腎臟疾病、代謝綜合症、糖尿病、糖尿病性腎病、充血性心力衰竭的疾病的藥物中的用途。

【請求項24】 如請求項 1 所述的包芯片，其中，該片芯還含有親水凝膠骨架材料，含量占片芯總重的 1%-20%。

【請求項25】 如請求項 24 所述的包芯片，其中，該片芯的親水凝膠骨架材料的含量占片芯總重的 2%-10%。

【請求項26】 如請求項 25 所述的包芯片，其中，該片芯的親水凝膠骨架材料的含量占片芯總重的 3%-8%。

【請求項27】 如請求項 24 所述的包芯片，其中，該片芯的親水凝膠骨架材料選自纖維素衍生物、非纖維素多糖、天然膠、乙烯基聚合物或丙烯酸聚合物；該纖維素衍生物可選自甲基纖維素、羥乙基纖維素、羥乙基甲基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羥甲基纖維素和羥甲基纖

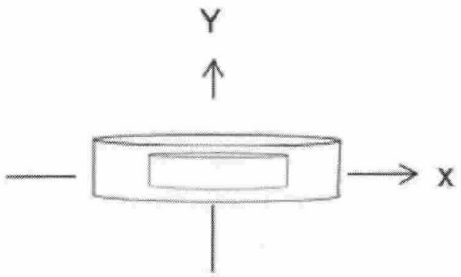
維素鈉；該非纖維素多糖選自葡萄糖、殼多糖、脫乙醯殼多糖和半乳糖甘露聚糖；該天然膠選自果膠、海藻酸鈉、海藻酸鉀、瓊脂、角叉膠、刺槐豆膠、爪耳樹膠。

【請求項28】 如請求項 27 所述的包芯片，其中，該片芯的親水凝膠骨架材料選自纖維素衍生物。

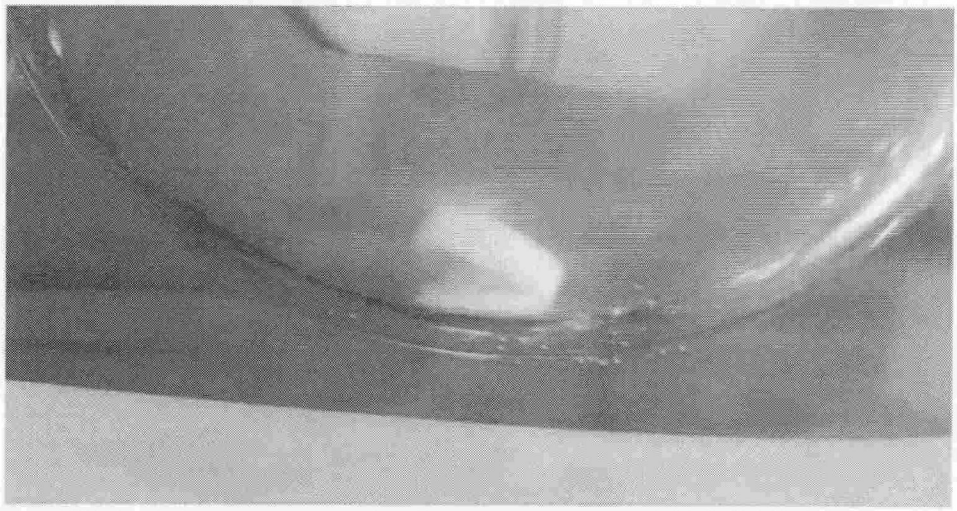
【請求項29】 如請求項 27 所述的包芯片，其中，該片芯的親水凝膠骨架材料選自羥乙基甲基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素。

【請求項30】 如請求項 27 所述的包芯片，其中，該片芯的親水凝膠骨架材料選自羥丙基甲基纖維素。

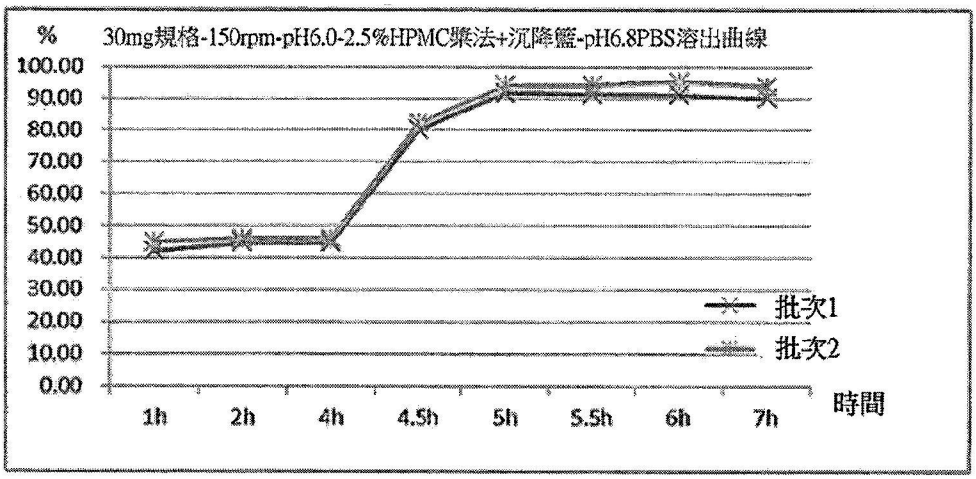
【發明圖式】



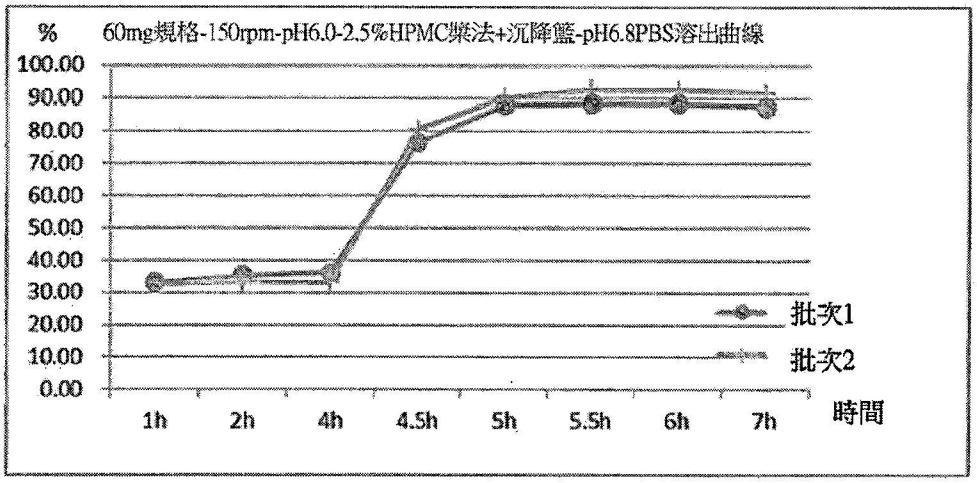
【圖1】



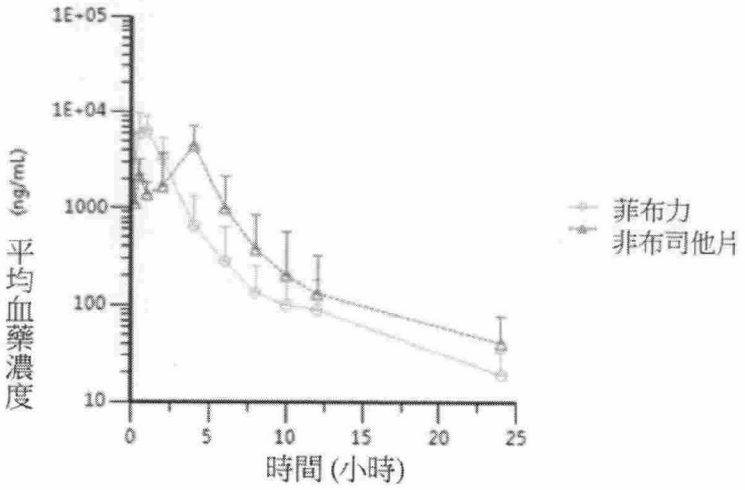
【圖2】


%
30mg規格-150rpm-pH6.0-2.5%HPMC槳法+沉降籃-pH6.8PBS溶出曲線
100.00
90.00
80.00
70.00
60.00
50.00
40.00
30.00
20.00
10.00
0.00
批次1
批次2
1h
2h
4h
4.5h
5h
5.5h
6h
7h
時間

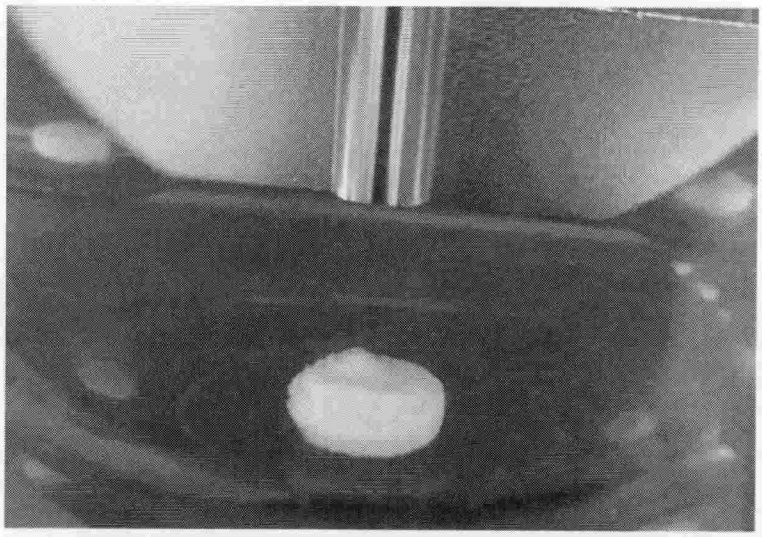
【圖3】


%
60mg規格-150rpm-pH6.0-2.5%HPMC槳法+沉降籃-pH6.8PBS溶出曲線
100.00
90.00
80.00
70.00
60.00
50.00
40.00
30.00
20.00
10.00
0.00
批次1
批次2
1h
2h
4h
4.5h
5h
5.5h
6h
7h
時間

【圖4】



【圖5】



【圖6】