

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2022 年 10 月 27 日 (27.10.2022)



(10) 国际公布号
WO 2022/222971 A1

(51) 国际专利分类号:

A61K 31/58 (2006.01) A61K 9/48 (2006.01)
A61K 9/52 (2006.01) A61P 1/00 (2006.01)
A61K 9/54 (2006.01) A61P 1/04 (2006.01)
A61K 9/56 (2006.01) A61P 1/16 (2006.01)
A61K 9/58 (2006.01) A61P 37/02 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01) A61P 13/12 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2022/087990

(22) 国际申请日: 2022 年 4 月 20 日 (20.04.2022)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202110423595.1 2021 年 4 月 20 日 (20.04.2021) CN

(71) 申请人: 江苏恒瑞医药股份有限公司
(JIANGSU HENGRUI PHARMACEUTICALS CO.,

LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。

(72) 发明人: 王伟(WANG, Wei); 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。王捷(WANG, Jie); 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。曹笑立(CAO, Xiaoli); 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。孙海锋(SUN, Haifeng); 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。郭辰宁(GUO, Chenning); 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。潘凯(PAN, Kai); 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。袁萍(YUAN, Ping); 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。

(54) Title: ORAL ENTERIC-COATED CORTICOSTEROIDS PHARMACEUTICAL COMPOSITION

(54) 发明名称: 一种口服肠溶皮质类固醇的药物组合物

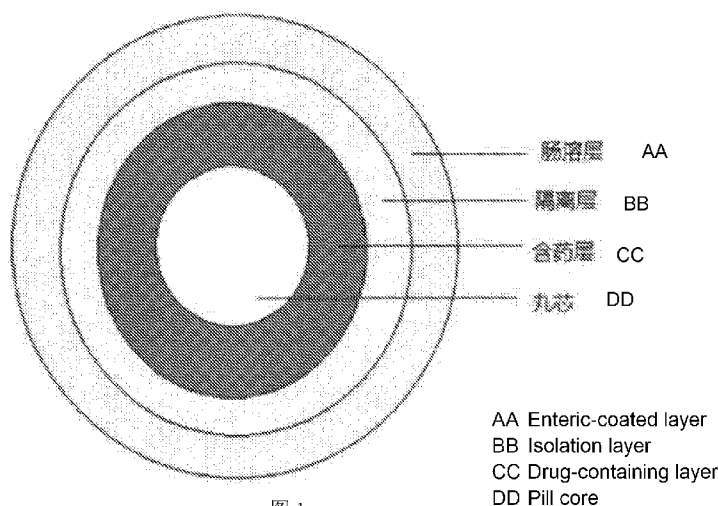


图 1

(57) Abstract: Disclosed is an oral enteric-coated corticosteroids pharmaceutical composition, including: a) a sustained release component, wherein the sustained release component contains a drug-containing core, an isolation layer and a sustained-release coating layer, and the drug-containing core contains corticosteroids such as budesonide and hydroxypropyl methyl cellulose, and b) a delayed release component, wherein the delayed release component protects the composition to be basically released in the intestinal tract after oral administration.

(57) 摘要: 一种口服肠溶皮质类固醇的药物组合物, 包含: a) 持续释放组分, 包含含药核、隔离层和缓释包衣层, 其中含药核含有皮质类固醇如布地奈德和羟丙甲基纤维素, 和 b) 延时释放组分, 所述延时释放组分保护组合物口服后基本上在肠道中释放。



(74) 代理人: 上海弼兴律师事务所 (SHANGHAI BESHINING LAW OFFICE); 中国上海市小木桥路681号外经大厦21楼, Shanghai 200032 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

根据细则4.17的声明:

- 关于申请人有权申请并被授予专利 (细则4.17(ii))
- 发明人资格 (细则4.17(iv))

本国际公布:

- 包括国际检索报告 (条约第21条(3))。

一种口服肠溶皮质类固醇的药物组合物

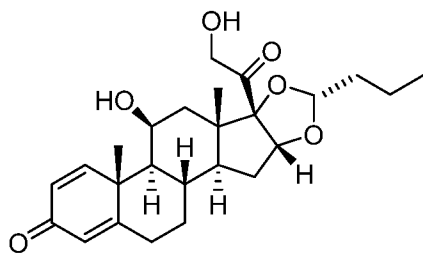
本申请要求申请日为 2021 年 4 月 20 日的中国专利申请 2021104235951 的优先权。
本申请引用上述中国专利申请的全文。

技术领域

本公开属于药物制剂领域，具体涉及口服肠溶皮质类固醇的药物组合物。

背景技术

皮质类固醇如布地奈德，其通过抑制炎症应答的作用来用于治疗肠道炎症性疾病，如克罗恩病、溃疡性的结肠炎。口服或通过静脉输注的皮质类固醇也可以用于治疗肾小球肾炎，但长期的系统暴露于皮质类固醇的作用下，容易引起严重的副作用，例如导致库欣综合征和骨质疏松等，



，布地奈德。

理想的方法是将皮质类固醇的系统暴露量降到最低，一种方法是通过直肠给药的手段如栓剂或灌肠剂。另一种则是采用肠道靶向递送的方法，即将其做出肠溶制剂，实现皮质类固醇仅在肠道内释放的。相关文献可参看 WO1995035100、WO2003080032、CN101108171、US5643602 和 US10172802。

CN102088962 公开了一种肠道中持续/缓释释放的布地奈德口服制剂。其采用含有氨乙基纤维素如 Surelease[®]（苏丽丝[®]）可以形成持续/缓释释放组分的目的，然后也发现 Surelease[®]为碱性缓释材料会影响皮质类固醇的稳定性，即便在含药核与缓释包衣层之间添加隔离层（或额外包衣层），依然无法解决，必须在隔离层（或额外包衣层）中添加额外酸优选弱酸，例如柠檬酸等，方能获得稳定的药物组合物。

质量源于设计，即药品的质量是通过良好的设计生产出来的，而非通过生产过程控制来实现的。利用含酸包衣方案可以解决肠溶包衣 Surelease[®]与布地奈德相互影响的问题，但额外的辅料使用也不然带来额外的药品质量控制风险和质量控制成本。据此，设计开发新的肠溶缓释皮质类固醇药物组合物仍为制剂人所追求。

发明内容

本公开提供了一种药物组合物，其包含：

a) 持续释放组分，其包含含药核、隔离层和缓释包衣层，所述含药核被隔离层包覆，且所述隔离层被缓释包衣层包覆，其中含药核含有皮质类固醇和羟丙甲基纤维素，且羟丙甲基纤维素与皮质类固醇的重量比至少为 2.5:1；

和 b) 延时释放组分。该延时释放组分在口服后，基本阻止了持续释放组分的释放，直到该组合物到达肠，使得皮质类固醇药物以足够的浓度到达要治疗的区域，如肠的发炎部分，并在该区域持续足够长的时间，以提供局部治疗效果。

一些实施方案提供药物组合物中持续释放组分结构示意图，如图 1。

采用乙基纤维素作为包衣，可以控制药物释放速率。然而乙基纤维素是疏水聚合物，虽能对药物扩散形成极好的屏障，但该材料不溶于水且只能在有机溶剂例如氯仿和四氢呋喃中形成溶液。含碱乙基纤维素材料例如苏丽丝®为一类水溶性缓释材料，可以实现完全配方的缓释型水性包衣系统。在一些实施方案中，所述含有碱的乙基纤维素为含氮的乙基纤维素材料。在一些实施方案中，所述含有碱的乙基纤维素为苏丽丝®，其为将乙基纤维素与油酸和癸二酸二丁酯混合并随后进行挤压和溶解生产获得。在一些实施方案中，缓释包衣层包含控释材料为含碱乙基纤维素材料，优选含氮乙基纤维素，例如苏丽丝®。

然而苏丽丝®为碱性聚合物与酸性药物接触辅料相容性差，如 CN102088962 已经发现其碱性能引起皮质类固醇的降解。添加隔离层是解决稳定性一种策略，然而仅仅添加隔离层不能获得稳定的皮质类固醇药物组合物，需要在隔离层中额外添加酸如弱酸。本申请则希望在无需额外添加酸的情况下实现组合物的稳定，为此筛选了多种类别辅料如乳糖、环糊精、甘露醇、山嵛酸甘油酯等等。意外发现羟丙甲基纤维素能优异缓解布地奈德因碱性试剂存在的降解，使得药物制剂具有优异的保质期。

在一些实施方案中，所述含药核中羟丙甲基纤维素以“游离态”形式添加，或以复合辅料的形式添加，但并非仅以复合辅料形式添加。在一些实施方案中，所述含药核含有布地奈德、欧巴代 I 和羟丙甲基纤维素。在一些实施方案中，所述含药核含有布地奈德和羟丙甲基纤维素。

在一些实施方案中，含药核中羟丙甲基纤维素与皮质类固醇的重量比 2.5:1~8:1，可以为 2.6:1、2.7:1、2.8:1、2.9:1、3.0:1、3.1:1、3.2:1、3.3:1、3.4:1、3.5:1、3.6:1、3.7:1、3.8:1、3.9:1、4.0:1、4.1:1、4.2:1、4.3:1、4.4:1、4.5:1、4.6:1、4.7:1、4.8:1、4.9:1、5.0:1、5.1:1、5.2:1、5.3:1、5.4:1、5.5:1、5.6:1、5.7:1、5.8:1、5.9:1、6.0:1、6.1:1、6.2:1、6.3:1、

6.4:1、6.5:1、6.6:1、6.7:1、6.8:1、6.9:1、7.0:1、7.1:1、7.2:1、7.3:1、7.4:1、7.5:1、7.6:1、7.7:1、7.8:1、7.9:1、8.0:1 或任意两数之间值。

另一方面，鉴于二氧化钛与布地奈德直接接触时相容性不好，在一些实施方案中，所述含药核中不建议添加二氧化钛或含有二氧化钛的辅料。另外，聚乙二醇与布地奈德直接接触时相容性也不好，一些实施方案中含药核不建议添加聚乙二醇或含有聚乙二醇的辅料。在一些实施方案中，所述持续释放组分中不含有聚乙二醇。进一步地，在另一些实施方案中，所述持续释放组分中不含有二氧化钛。

在一些实施方案中，所述含药核中羟丙甲基纤维素仅以“游离态”形式添加，非以复合辅料的形式添加，所述复合辅料如欧巴代 I (产品代号 Y-1-7000)，其中含有约 62.5% 羟丙甲基纤维素、聚乙二醇和二氧化钛。

在另一些实施方案中，所述含药核中不含有欧巴代 I。

另一方面，本公开还提供了一种药物组合物，其包含：

a) 持续释放组分，其包含含药核、隔离层和缓释包衣层，所述含药核被隔离层包覆，且所述隔离层被缓释包衣层包覆，其中含药核不含有欧巴代 I；

和 b) 延时释放组分。

一些实施方案提供药物组合物中含药核不含有聚乙二醇。另一些实施方案提供药物组合物中含药核不含有二氧化钛。

另一方面，在含药核中添加如乳糖或 SBE- β -CD 也能获得预期稳定的布地奈德药物。本公开还提供一种药物组合物，其中包含 a) 持续释放组分，其包含含药核、隔离层和缓释包衣层，所述丸芯被隔离层包覆，且所述隔离层被缓释包衣层包覆，其中含药核含有皮质类固醇与选自乳糖或 SBE- β -CD 中的至少一种；和 b) 延时释放组分。

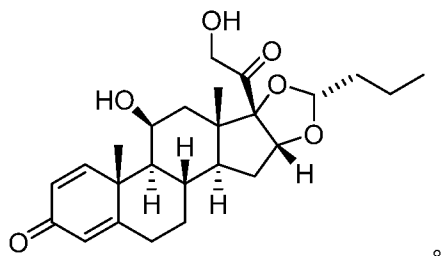
在一些实施方案中，含药核中乳糖与皮质类固醇的重量比 2.5:1~8:1，可以为 2.6:1、2.7:1、2.8:1、2.9:1、3.0:1、3.1:1、3.2:1、3.3:1、3.4:1、3.5:1、3.6:1、3.7:1、3.8:1、3.9:1、4.0:1、4.1:1、4.2:1、4.3:1、4.4:1、4.5:1、4.6:1、4.7:1、4.8:1、4.9:1、5.0:1、5.1:1、5.2:1、5.3:1、5.4:1、5.5:1、5.6:1、5.7:1、5.8:1、5.9:1、6.0:1、6.1:1、6.2:1、6.3:1、6.4:1、6.5:1、6.6:1、6.7:1、6.8:1、6.9:1、7.0:1、7.1:1、7.2:1、7.3:1、7.4:1、7.5:1、7.6:1、7.7:1、7.8:1、7.9:1、8.0:1 或任意两数之间值。

在一些实施方案中，含药核中 SBE- β -CD 与皮质类固醇的重量比 2.5:1~8:1，可以为 2.6:1、2.7:1、2.8:1、2.9:1、3.0:1、3.1:1、3.2:1、3.3:1、3.4:1、3.5:1、3.6:1、3.7:1、3.8:1、3.9:1、4.0:1、4.1:1、4.2:1、4.3:1、4.4:1、4.5:1、4.6:1、4.7:1、4.8:1、4.9:1、5.0:1、5.1:1、5.2:1、5.3:1、5.4:1、5.5:1、5.6:1、5.7:1、5.8:1、5.9:1、6.0:1、6.1:1、6.2:1、6.3:1、6.4:1、

6.5:1、6.6:1、6.7:1、6.8:1、6.9:1、7.0:1、7.1:1、7.2:1、7.3:1、7.4:1、7.5:1、7.6:1、7.7:1、7.8:1、7.9:1、8.0:1 或任意两数之间值。

在另一些实施方案中，本公开药物组合物，其包含 a) 持续释放组分，其包含含药核、隔离层和缓释包衣层，所述含药核被隔离层包覆，且所述隔离层被缓释包衣层包覆，其中含药核含有皮质类固醇与选自乳糖或 SBE- β -CD 中的至少一种，且隔离层中不含有酸；和 b) 延时释放组分。

在一些实施方案中，所述药物组合物中皮质类固醇为布地奈德，(16 α , 17-[(1RS)-亚丁基二氧]-11 β , 21-二羟基孕甾-1, 4-二烯-3, 20-二酮)，



另一方面，合适的皮质类固醇药物还包括但不限于阿氯米松、倍氯米松、倍他米松、氯倍他素、氢化可的松、地塞米松、氟尼缩松、甲强龙、莫米松、氢化波尼松、去炎松、布地缩松、氟地松、环索奈德以及氟氢可的松。

在另一些实施方案中，所述含药核中羟丙甲基纤维素的用量（含量）占含药核总重量的 4~20%，可以为 4.0%、4.5%、5.0%、5.5%、6.0%、6.5%、7.0%、7.5%、8.0%、8.5%、9.0%、9.5%、10.0%、10.5%、11.0%、11.5%、12.0%、12.5%、13.0%、13.5%、14.0%、14.5%、15.0%、15.5%、16.0%、16.5%、17.0%、17.5%、18.0%、18.5%、19.0%、19.5%、20.0% 或任意两数值之间值。在所述方案中，所述持续释放组分中羟丙甲基纤维素的用量（含量）占所述持续释放组分总重量的 6~18%，例如 12% 或 13%。

本公开中“含药核总重量”或“以含药核总重量计”是不包含隔离层或包衣的核芯重量计算活性成分或其他种类药用辅料的使用量数值范围。

进一步地，一些实施方案提供的药物组合物中隔离层包含羟丙甲基纤维素，不含有有机酸，例如柠檬酸，谷氨酸，乳酸，酒石酸，富马酸，苹果酸以及磷酸二氢钠。在另一些实施方案中，所述隔离层不含有酸。所述“不含有”或“基本不含有”是指不额外添加。需要说明的是，只要确定如药物组合物稳定性不是由于添加酸而引起的即可。在示例实施方案中，本公开药物组合物隔离层无需额外添加如柠檬酸以保证药物的稳定。

另一方面，一些实施方案中提供含药核中还含填充剂、抗粘剂和润滑剂中的一种或多种。在可选实施方案中，所述含药核包括包覆的丸、包覆的颗粒或包覆的片剂。在一

些实施方案中，含药层涂覆于空白丸芯表面，形成含药核。在另一些实施方案中，含药层涂覆于颗粒表面。

进一步地，在一些实施方案中，所述含药核中填充剂选自乳糖、蔗糖、淀粉或微晶纤维素。挤出-滚圆法是一种已知工艺，能用于形成未包裹的球形颗粒（或空白丸芯）。另外，用于生产丸芯或颗粒的方法包括但不限于制粒法，微胶囊法以及制片法。在一些实施方案中，采用已知工艺制备蔗糖丸芯(可称为蔗糖空白丸芯)。

进一步地，含药核中填充剂的含量为含药核总重量的 36~80%，可以为 36%、38%、40%、42%、44%、46%、48%、50%、52%、54%、56%、58%、60%、62%、64%、66%、68%、70%、72%、74%、76%、78%、80%或任意两数之间值。

另一方面，丸芯或颗粒优选为商业上可行的蔗糖丸芯。蔗糖丸芯包括添加有较小量的其他材料的蔗糖，如淀粉。蔗糖丸芯的供应商包括 Paulaur Corporation(美国)，Chr.Hansen(丹麦)，NP Pharm(法国)，Emilio Castelli(意大利)和 JRS Pharma(德国)。蔗糖丸芯可以具有很多种直径，通常在约 0.2mm 至约 5mm 的范围内。

以下为将药物涂覆到空白丸芯上的方法的非限制性的例子。该空白丸芯被放置在包衣锅或包衣室内，该丸芯在其中进行连续运动，并暴露于暖空气流中。皮质类固醇药物和羟丙甲基纤维素溶解/或悬浮于易挥发的液体介质中，随后优选以细雾的形式被涂覆到该丸芯上。该液体介质在暖空气流中蒸发并在丸芯的表面留下固体材料的沉淀物。虽然也可以使用无水溶剂如乙醇，异丙醇和乙酸乙酯，但该液体介质优选水。

另一些实施方案中，含药核中还含有抗粘剂，包括但不限于滑石粉、二氧化硅、硬脂酸镁或单硬脂酸甘油酯中的一种或多种。在一些实施方案中，所述含药核中抗粘剂选自滑石粉。

在另一些实施方案中，所述含药核中抗粘剂的含量为含药核总重量的 10~35%，可以为 10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%或任意两数之间值。

本公开中所述润滑剂选自硬脂酸镁、硬脂酸、二氧化硅或滑石粉中一种或多种。在一些实施方案中，所述含药核中润滑剂的含量为含药核总重量的 0~10%，可以为 0%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%或任意两数之间值。

另一方面，本公开所述皮质类固醇的含量为含药核总重量的 0.1~10%，优选 0.1~5%，可以为 0.1%、0.3%、0.5%、0.7%、0.9%、1.1%、1.3%、1.5%、1.7%、1.9%、2.1%、2.3%、2.5%、2.7%、2.9%、3.1%、3.3%、3.5%、3.7%、3.9%、4.1%、4.3%、4.5%、4.7%、4.9%、

5.0%或任意两数之间值。

进一步地，一些实施方案中提供药物组合物中含药核含有 0.1~10%皮质类固醇，4~20%羟丙甲基纤维素，36~80%填充剂和 10~35%抗粘剂，以含药核总重量计。

另一方面，本公开含药核中羟丙甲基纤维素与皮质类固醇的重量比 2.5:1~8:1，可以为 2.6:1、2.7:1、2.8:1、2.9:1、3.0:1、3.1:1、3.2:1、3.3:1、3.4:1、3.5:1、3.6:1、3.7:1、3.8:1、3.9:1、4.0:1、4.1:1、4.2:1、4.3:1、4.4:1、4.5:1、4.6:1、4.7:1、4.8:1、4.9:1、5.0:1、5.1:1、5.2:1、5.3:1、5.4:1、5.5:1、5.6:1、5.7:1、5.8:1、5.9:1、6.0:1、6.1:1、6.2:1、6.3:1、6.4:1、6.5:1、6.6:1、6.7:1、6.8:1、6.9:1、7.0:1、7.1:1、7.2:1、7.3:1、7.4:1、7.5:1、7.6:1、7.7:1、7.8:1、7.9:1、8.0:1 或任意两数之间值。在一些实施方案中，所述含药核中羟丙甲基纤维素与皮质类固醇的重量比 3:1~6:1，例如 5:1。

隔离层主要防止肠溶层（或缓释层）与含药核直接接触，另一方面，可以起快速崩解的作用。本公开合适的隔离层有利于生成合适的隔离层药丸，不影响含量同时减少颗粒聚集。另外，经肠溶层包衣后，能在含药层和肠溶层之家起到隔离的作用。

在一些实施方案中，所述隔离层包衣使得含药丸增重 3~20%，可以为 3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20% 或任意两数之间值。在一些实施方案中，隔离层溶液浓度为 4%。在一些实施方案中，隔离层在单位处方中的用量为 1.6mg~2.0mg 即可起到隔离效果，同时可以不影响颗粒含量，避免隔离包衣过程中颗粒聚集。

在一些实施方案中，采用含有羟丙甲基纤维素进行隔离包衣，同时考虑隔离层包衣液粘性等问题，可在隔离层包衣液添加适合的增塑剂、抗粘剂或着色剂。在一些实施方案中，所述隔离层还含有增塑剂、抗粘剂和着色剂中的一种或多种。

本公开所述增塑剂选自但不限于柠檬酸三乙酯、柠檬酸三丁酯、癸二酸二丁酯、邻苯二甲酸二甲酯和聚乙二醇中的一种或多种。

本公开所述抗粘剂选自滑石粉、二氧化硅、硬脂酸镁和单硬脂酸甘油酯中的一种或多种。本公开所述着色剂选自二氧化钛。

在一些实施方案中，所述隔离层含有羟丙甲基纤维素。在另一些实施方案中，所述隔离层中羟丙甲基纤维素含量为隔离层包衣（固体）总重量的 50~100%，可以为 50%、52%、54%、56%、58%、60%、62%、64%、66%、68%、70%、72%、74%、76%、78%、80%、82%、84%、86%、88%、90%、92%、94%、96%、98%、100%或任意两数之间值。例如，一些实施方案中所述隔离层含有羟丙甲基纤维素和滑石粉。在另一些实施方案中，所述隔离层含有羟丙甲基纤维素和欧巴代 I。在一些实施方案中，所述隔离层含有欧巴代

I (产品代号 Y-1-7000, 卡乐康), 其中含有约 62.5%羟丙甲基纤维素、聚乙二醇和二氧化钛。在另一些实施方案中, 所述隔离层含有欧巴代 I、羟丙甲基纤维素和滑石粉。在另一些实施方案中, 所述隔离层含有羟丙甲基纤维素和滑石粉。

另一方面, 所述缓释包衣层还含有粘合剂、增塑剂、抗粘剂和着色剂中的一种或多种。在一些实施方案中, 所述缓释包衣层中控释材料含量为缓释包衣(固体)总重量的 50~98%, 可以为 50%、52%、54%、56%、58%、60%、62%、64%、66%、68%、70%、72%、74%、76%、78%、80%、82%、84%、86%、88%、90%、92%、94%、96%、98% 或任意两数之间值。

在另一些实施方案中, 所述缓释包衣层中粘合剂含量为缓释包衣(固体)总重量的 1~25%, 可以为 1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%或任意两数之间值。

在另一些实施方案中, 所述缓释包衣层中增塑剂含量为缓释包衣(固体)总重量的 0~8%, 可以为 0%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%或任意两数之间值。

在另一些实施方案中, 所述缓释包衣层中抗粘剂含量为缓释包衣(固体)总重量的 0~8%, 可以为 0%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%或任意两数之间值。

在另一些实施方案中, 所述缓释包衣层中着色剂含量为缓释包衣(固体)总重量的 0~8%, 可以为 0%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%或任意两数之间值。

在一些实施方案中, 所述缓释包衣层含有含氨乙基纤维素如苏丽丝®和粘合剂。在一些实施方案中, 所述缓释包衣层含有含氨乙基纤维素如苏丽丝®和羟丙甲基纤维素。在一些实施方案中, 所述缓释包衣层含有含氨乙基纤维素如苏丽丝®和欧巴代 I。在一些实施方案中, 所述缓释包衣层含有含氨乙基纤维素如苏丽丝®、羟丙甲基纤维素和欧巴代 I。在一些实施方案中, 所述缓释包衣层含有含氨乙基纤维素如苏丽丝®、羟丙甲基纤维素和滑石粉。

在一些实施方案中, 所述缓释包衣层含有含氨乙基纤维素如苏丽丝®和欧巴代 I。

另一方面, 缓释材料的使用量也是比较关键。在一些实施方案中, 所述缓释包衣使得含有隔离层的含药核增重 3~20%, 可以为 3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%或任意两数之间值。

一些实施方案提供的药物组合物, 其包含:

a) 持续释放组分, 其包含含药核、隔离层和缓释包衣层, 所述含药核被隔离层包覆, 且所述隔离层被缓释包衣层包覆, 其中所述含药核含有 0.1~10%皮质类固醇, 4~20%羟丙

甲基纤维素, 36~80%蔗糖和 10~35%滑石粉, 且羟丙甲基纤维素与皮质类固醇的重量比至少为 2.5:1;

和 b) 延时释放组分。

一些实施方案提供的药物组合物, 其包含:

a) 持续释放组分, 其包含含药核、隔离层和缓释包衣层, 所述含药核被隔离层包覆, 且所述隔离层被缓释包衣层包覆, 其中所述含药核含有 0.1~10%皮质类固醇, 4~20%羟丙甲基纤维素, 36~80%蔗糖和 10~35%欧巴代 I, 且羟丙甲基纤维素与皮质类固醇的重量比至少为 2.5:1;

和 b) 延时释放组分。

进一步地, 前述持续释放组分优选灌装至硬胶囊内。例如, 凝胶, 羟丙甲基纤维素, 支链淀粉或淀粉胶囊, 优选淀粉胶囊。在另一些实施方案中, 前述持续释放组分灌装至羟丙甲基纤维素胶囊中。为实现持续释放组分的延时释放, 将该持续释放组分或包括该持续释放组分的胶囊进行再加工, 例如用具有肠溶性质的聚合物进行涂覆, 以保证该组合物到达肠(例如小肠底部)时才开始释放。

本公开所述肠溶聚合物可以是 pH 依赖性的, 在低 pH 的胃中不溶, 但在高 pH 的肠道环境中溶解, 或该聚合物能被存在于肠道中的酶或细菌分解。进一步地, 所述肠溶聚合物包括但不限于乙酸纤维素三辛酯(CAT), 羟丙甲基纤维素邻苯二甲酸酯(HPMCP), 聚醋酸乙烯苯二甲酸酯(PVAP), 醋酸邻苯二甲酸纤维素(CAP)以及甲基丙烯酸和异丁烯酸甲酯的共聚物。在一些实施方案中, 甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物(1:1)和甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物(1:2)的商业来源分别尤特奇 L100 和尤特奇 S100 (Degussa, 德国)。在可选实施方案中, 选择不同比例的尤特奇 L100 和尤特奇 S100 混合制备可以在 pH 在 6~7 之间溶解的肠溶衣。

进一步地, 为了保证肠溶层涂覆均一性, 本公开所述延时释放组分还含有粘合剂、增塑剂、抗粘剂和着色剂中的一种或多种。

一些实施方案中增塑剂包括但不限于柠檬酸三乙酯、柠檬酸三丁酯、癸二酸二丁酯、邻苯二甲酸二甲酯、邻苯二甲酸二乙酯或邻苯二甲酸二丁酯。

一些实施方案中粘合剂包括但不限于甘露醇、葡萄糖、蔗糖、聚乙二醇、羟丙甲基纤维素、羟丙基纤维素、甲基纤维素、三醋酸甘油酯以及聚乙烯醇的水溶性材料。

在另一些实施方案中, 所述延时释放组分中抗粘剂选自滑石粉、硬脂酸镁或单硬脂酸甘油酯。

在一些实施方案中, 所述延时释放组分中肠溶聚合物(材料)含量为延时释放组分

(固体)总重量的 50~80%，可以为 50%、52%、54%、56%、58%、60%、62%、64%、66%、68%、70%、72%、74%、76%、78%、80%或任意两数之间值。

在一些实施方案中，所述延时释放组分中增塑剂含量为延时释放组分(固体)总重量的 5~15%，可以为 5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%或任意两数之间值。

在一些实施方案中，所述延时释放组分中粘合剂含量为延时释放组分(固体)总重量的 0~15%，可以为 0%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%或任意两数之间值。

在一些实施方案中，所述延时释放组分中抗粘剂含量为延时释放组分(固体)总重量的 5~35%，可以为 5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%或任意两数之间值。

在另一些实施方案中，所述延时释放组分中着色剂含量为延时释放组分(固体)总重量的 0~8%，可以为 0%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%或任意两数之间值。

在某些实施方案中，延时释放组分包含 Eudragit L100 和 Eudragit S100，L100 与 S100 重量比为 10:1~1:1，可以为 10:1、9:1、8:1、7:1、6:1、5:1、4:1、3:1、2:1、1:1 或任意两数之间值，优选 5:1-2:1。

另一方面，普通胶囊如羟丙甲基纤维素胶囊，其本体和帽锁合之后会存在缝隙或台阶，单用延时释放组分包覆灌装后的胶囊并不能很好达到预期目的，有侧漏的风险。可在延时释放组分包覆胶囊前，用含有亲水性小分子如蔗糖的包衣剂先行包覆。如此既可以避免胶囊壳的侧漏风险，且相比于不含有亲水性小分子如 HPC 的包衣剂/预涂层，包覆的胶囊不易出现裂缝的问题，同时额外的包衣不会影响药物的整体释放。

在可选实施方案中，前述持续释放组分被灌装至羟丙甲基纤维素胶囊后，所述胶囊被含有亲水性小分子的包衣(1)和延时释放组分依次包覆。在一些实施方案中，亲水性小分子的包衣(1)中还含有粘合剂、增塑剂、抗粘剂和着色剂中的一种或多种。在一些实施方案中，亲水性小分子的包衣(1)中还含有羟丙甲基纤维素。在一些实施方案中，亲水性小分子的包衣(1)中含有蔗糖和聚乙烯醇与聚乙二醇的混合物，如商品化辅料欧巴代 II(产品代号 85G68918，卡乐康)。

另一方面，本公开还提供了一种胶囊药物组合物，其包含持续释放组分，所述胶囊被含有亲水性分子的包衣层(1)包覆，且含蔗糖的包衣层被延时释放组分分层包覆。

亲水性分子，指带有极性基团的分子，对水有较大的亲和能力，可以吸引水分子，或易溶解于水。在一些实施方案中，所述隔离层亲水性分子选自但不限于蔗糖、乳糖、

甘露醇、淀粉和山梨醇中的至少一种。

在另一些实施方案中，所述胶囊的囊体和囊帽之间不含有封口膜。

在一些实施方案中，含有亲水性分子的包衣层（1）还含有羟丙甲基纤维素、羟丙基纤维素、甲基纤维素、聚乙烯醇和聚乙二醇中的至少一种。在另一些实施方案中，含有蔗糖的包衣层含有聚乙烯醇和聚乙二醇的混合物，如商品化辅料欧巴代 II（产品代号 85G68918，卡乐康）。

进一步地，在一些实施方案中，该胶囊填充含有布地奈德的药物组合物，其包含含药核、隔离层和缓释包衣层的持续释放组分，所述含药核被隔离层包覆，且所述隔离层被缓释包衣层包覆，其中含药核含有皮质类固醇和羟丙甲基纤维素，且羟丙甲基纤维素与皮质类固醇的重量比至少为 2.5:1。

进一步地，采用中国药典溶出度测定方法篮法检测本公开药物组合物的释放，即使用 900mL 溶出介质，先在 pH=1.0 的介质中测定 2h，然后放入 pH6.8 的磷酸盐缓冲液中继续测定 4h，溶出介质温度 $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ ，速度为 100rpm，并通过高效液相色谱测定，得到组合物的释放特征。

在某些实施方案中，本公开的药物组合物 2 小时内释放不大于 10% 重量的布地奈德，优选释放不大于 0%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10% 重量的布地奈德。

在某些实施方案中，本公开的药物组合物 3 小时内释放 5-50% 重量的布地奈德，优选释放 5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50% 重量的布地奈德。

在某些实施方案中，本公开的药物组合物 4 小时内释放 50-95% 重量的布地奈德，优选释放 50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%、70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95% 重量的布地奈德。

在某些实施方案中，本公开的药物组合物 6 小时内释放至少 90% 重量的布地奈德，优选释放至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、100% 重量的布地奈德。

在某些实施方案中，采用中国药典溶出度测定方法篮法检测本公开药物组合物的释

放，使用 900mL 溶出介质，先在 pH=1.0 的介质中测定 2h，然后放入 pH6.8 的磷酸盐缓冲液中继续测定 4h，溶出介质温度 $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ ，速度为 100rpm，并通过高效液相色谱测定，释放特征为：

2 小时内释放不大于 10%重量的布地奈德，

6 小时内释放至少 90%重量的布地奈德。

在一些实施方案中，采用中国药典溶出度测定方法篮法检测本公开药物组合物的释放，使用 900mL 溶出介质，先在 pH=1.0 的介质中测定 2h，然后放入 pH6.8 的磷酸盐缓冲液中继续测定 4h，溶出介质温度 $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ ，速度为 100rpm，并通过高效液相色谱测定，释放特征为：

2 小时内释放不大于 10%重量的布地奈德，

3 小时内释放 5-50%重量的布地奈德，

4 小时内释放 50-95%重量的布地奈德，

6 小时内释放至少 90%重量的布地奈德。

在某些实施方案中，布地奈德肠溶胶囊具有耐酸 2h 内基本上不释放，在肠道中持续释放 3-4 小时，6 小时内实现完全释放的体外释放特性。

本公开还提供了制备前述药物组合物方法，包括：

方法 1) 将含有皮质类固醇和羟丙甲基纤维素的溶液涂覆于空白丸芯表面的步骤；

或者，方法 2) 将皮质类固醇与填充剂混合，随后加入羟丙甲基纤维素、抗粘剂和润滑剂中的一种或多种，用滚动成丸法或挤压-滚圆法或离心-流化造丸法制备微丸的步骤。

在一些实施方案，所述制备方法 1) 中还包括制备空白丸芯的步骤。在另一些实施方案中，用于制备空白丸芯购于商业途径，如前所述。在一些实施方案中，采用蔗糖空白丸芯作为惰性核载药。

本公开提供的药物组合物或胶囊药物组合物可以用于治疗肠道炎症性疾病、肾小球肾炎性疾病或自身免疫性肝病，所述肠道炎症性疾病优选克罗恩病或溃疡性的结肠炎，所述自身免疫性肝病优选自身免疫性肝炎。

本文中的“肠道”是指从胃幽门到肛门的消化管。哺乳动物的肠包括小肠和大肠。人的小肠包括十二指肠、空肠、回肠；大肠包括盲肠、结肠。

本文中的“基本上在肠道释放”通常是指药物组合物口服后在到达肠道之前基本上不释放活性物质，药物到达肠道后开始释放。例如，在到达肠道前，不超过 15%，优选不超过 10%，最优选不超过 5%的药物从药物组合物中释放。通常药物释放开始与小肠内。药物释放也可能被延迟，直到药物组合物到达肠的特定部位，比如十二指肠、结肠、回

肠、盲肠。

本文中的“持续释放”表示的是延时释放组分溶解或分解时，不是所有的药物都立即释放，在经过一段时间后该药物才释放。这段药物释放的时间可以控制，这段药物的释放时间长短取决于或部分取决药物的加工情况。

本公开中数值为仪器测量值或仪器测量后计算值，存在一定程度的误差，一般而言，正负 10%均属于合理误差范围内。当然需要考虑该数值所用之处的上下文，例如，总杂质的含量，该数值为测量后误差变化不超过正负 10%，可以为正负 9%、正负 8%、正负 7%、正负 6%、正负 5%、正负 4%、正负 3%、正负 2%或正负 1%，优选正负 5%。

HPLC检测条件：

色谱柱：十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂(Agilent Eclipse XDB-C18, 4.6mm×150mm, 3.5μm)；流动相：磷酸钾(pH 4.0)-乙腈(30:70)；检测波长：240nm。按外标法以峰面积分别计算出每粒中的溶出度。

附图说明

图 1 为药物组合物中持续释放组分结构示意图。

具体实施方式

以下为本公开的具体实施例，实施例是为了进一步描述本公开而不是限制本公开，凡是与本公开等效的技术方案均属于本公开的保护范围。

实施例 1：

表 1

	处方 1	重量
含药核	蔗糖丸芯	150 g
	欧巴代	19.2 g
	布地奈德	5.4 g
	乳糖	16.2 g
隔离层	欧巴代	8.0 g
缓释包衣层	苏丽丝	72.0 g
	欧巴代	3.6 g

1) 含有药物的溶液

按处方量称取乳糖和欧巴代 I (产品代号 Y-1-7000) 分散在 319.2 g 纯化水中, 随后加入 5.4g 布地奈德, 充分搅拌以形成均一的悬浮液, 备用。

2) 隔离层溶液

称取 8.0 g 欧巴代 I (产品代号 Y-1-7000), 加入 80.0g 纯化水中, 充分搅拌均一, 备用。

3) 涂覆药物和隔离层

在流化床(FLZB-0.5, 创志机电)的包衣室中, 装填 150 g 蔗糖空白丸芯(0.71-0.85mm, 杭州高成), 设置流化床参数 (进风温度 55℃, 雾化压力 1.2 bar), 将称取 300.0 g 前述含有药物的溶液以 8g/min 左右速率进行涂覆, 涂覆完毕后, 干燥, 对包衣后的微丸进行整粒。

随后将隔离层溶液以 8g/min 左右速率进行涂覆, 涂覆完毕后, 干燥, 对包衣后的微丸进行整粒。

4) 缓释包衣层

将 72.0 g 苏丽丝水分散体, 3.6 g 欧巴代包衣混合物分散在 44.4 g 纯化水中, 并将分散好的欧巴代包衣液缓缓混合到苏丽丝水分散体中形成控制释放层包衣液。

在流化床 (进风温度 55℃, 雾化压力 1.2 bar) 条件下, 将控制释放层包衣液以 8g/min 左右速率涂覆在步骤 3 所得颗粒 (或载药丸芯) 上, 流化干燥, 并对包衣后的微丸整粒。

在流化床中对步骤 2 中的微丸颗粒进行包衣, 获得持续释放的微丸颗粒。

实施例 2

表 2

	成分	处方 2	处方 3	处方 4	处方 5	处方 6	处方 7
含药核	蔗糖丸芯	150 g	150 g	150 g	150 g	150 g	150 g
	欧巴代	19.2 g	19.2 g	19.2 g	19.2 g	19.2 g	19.2 g
	布地奈德	5.4 g	5.4 g	5.4 g	5.4 g	5.4 g	5.4 g
	羟丙甲基纤维素	16.2 g	/	/	/	/	/
	PVP K30	/	16.2 g	/	/	/	/
	甘露醇	/	/	16.2 g	/	/	/
	山嵛酸甘油酯	/	/	/	16.2 g	/	/

	SBE- β -CD	/	/	/	/	16.2 g	
	Labrasol	/	/	/	/		16.2 g
隔离层	欧巴代 I	8.0 g	8.0 g	8.0 g	8.0 g	8.0 g	8.0 g
缓释包衣层	苏丽丝	72.0 g	72.0 g	72.0 g	72.0 g	72.0 g	72.0 g
	欧巴代 I	3.6 g	3.6 g	3.6 g	3.6 g	3.6 g	3.6 g

注：Labrasol 辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯；SBE- β -CD 磺丁基倍他环糊精钠；欧巴代 I（产品代号 Y-1-7000）。

参照实施例 1 中含有药物的溶液→隔离层溶液→涂覆药物和隔离层→缓释包衣层的步骤，以表 2 中物料用量分别制备不同处方的持续释放的布地奈德丸。

对比例 1：

表 3

	成分	对比处方 1	对比处方 2	对比处方 3	对比处方 4
含药核	蔗糖丸芯	50.0 g	50.0 g	50.0 g	50
	欧巴代	1.5 g	1.5 g	1.5 g	0.82
	布地奈德	5.2 g	5.2 g	5.2 g	2.93
	乳糖	/	4.5g	4.5g	/
隔离层	欧巴代	1.5 g	1.5 g	/	1.5g
	柠檬酸	/	/	/	0.075g
缓释包衣层	苏丽丝	24.0 g	/	/	24.0g
	欧巴代	0.3 g	/	/	0.3g

参照实施例 1 中含有药物的溶液→隔离层溶液→涂覆药物和隔离层→控制释放层的步骤，以表 3 中物料用量分别制备不同处方的持续释放的布地奈德丸。

测试例 1

将前述处方 1 至处方 7、对比处方 1 至 4 放置于敞口的玻璃瓶中，60℃恒温箱中存放，采用高效液相色谱仪检测布地奈德微丸中杂质的含量以及 1 个月相对于第 0 天杂质的增长情况。相关数据见表 4。

表 4

	总杂 (%)				杂质增长 (%)
	0 天	1 周	2 周	1 个月	
处方 1	0.49	0.68	0.91	1.06	0.57
处方 2	0.35	0.65	0.76	0.78	0.43
处方 3	0.44	0.91	1.14	1.25	0.81
处方 4	0.49	0.82	1.08	1.40	0.91
处方 5	0.51	0.75	0.96	1.48	0.97
处方 6	0.47	0.61	0.76	0.81	0.34
处方 7	1.64	8.72	17.70	27.79	26.15
对比处方 1	0.67	1.30	1.47	2.39	1.72
对比处方 2	0.37	0.40	0.46	0.51	0.14
对比处方 3	0.38	0.42	0.46	0.48	0.10
对比处方 4	0.82	1.37	1.75	2.41	1.59

从中不难发现，以对比处方 1（包含不含酸的隔离层）为参照，在含药层额外添加辅料的处方和包含含酸隔离层的处方在 60℃ 下杂质增长率缓慢，说明两者均可一定程度上减缓药物组合物中布地奈德的降解。同时，以添加辅料种类为参照，含药层额外添加羟丙甲基纤维素和环糊精的处方在加速条件下有关物质增长尤为缓慢。考虑环糊精潜在副作用，例如近期报道的环糊精钠会引起肾功异常，出现代谢性酸中毒及高氯血症，暂不考虑用其改善组合物的稳定性。

实施例 3

表 5

	处方 8	重量
含药核	蔗糖丸芯	200 g
	布地奈德	6 g
	羟丙甲基纤维素	30 g
	滑石粉	4.5 g

隔离层	羟丙甲基纤维素	12 g
	滑石粉	1.8 g
缓释包衣层	苏丽丝	60 g
	羟丙甲基纤维素	3.75 g

1) 含有药物的溶液

按处方量称取.30g 羟丙甲基纤维素（HPMC E5 LV）、4.5g 滑石粉和 6g 布地奈德分散在 465.75 纯化水中，充分搅拌以形成均一的悬浮液，以备用。

2) 隔离层溶液

称取 12 g 羟丙甲基纤维素（HPMC E5 LV）和 1.8g 滑石粉加入纯化水中，充分搅拌以形成均一，以备用。

3) 涂覆药物和隔离层

在流化床（GPCG 1.1，德国 GLATT）的包衣室中，装填 200 g 蔗糖空白丸芯（0.71-0.85mm，杭州高成），设置流化床参数（进风温度 60℃，雾化压力 1.5 bar），将前述含有药物的溶液以 6g/min 左右速率进行涂覆，涂覆完毕后，干燥，对包衣后的微丸进行整粒。

随后将隔离层溶液以 8g/min 左右速率进行涂覆，涂覆完毕后，干燥，对包衣后的微丸进行整粒。

4) 缓释包衣层

将 3.75g 羟丙甲基纤维素（HPMC E5 LV）分散在 40.4 g 纯化水中，加入 60g 苏丽丝水分散体，搅拌混匀形成控制释放层包衣液。

在流化床（进风温度 55℃，雾化压力 1.5 bar）条件下，将控制释放层包衣液以 5g/min 左右速率涂覆在步骤 3 所得颗粒（或载药丸芯）上，流化干燥，并对包衣后的微丸整粒。

在流化床中对步骤 2 中的微丸颗粒进行包衣，获得持续释放的微丸颗粒。

测试例 2

将处方 8 样品分别置于密封的铝箔袋中，分别存放于 60℃和 40℃恒温箱中，采用高效液相色谱仪检测布地奈德微丸中杂质的含量，以及计算 4 周相对于第 0 天杂质的增长幅度，相关数据如下：

表 6

时间	处方 8（%）
----	---------

起始总杂 (0 天)		0.33
1 周总杂	40℃	0.39
	60℃	0.47
2 周总杂	40℃	0.42
	60℃	0.47
4 周总杂	40℃	0.41
	60℃	0.49
总杂幅度	40℃	0.08
	60℃	0.16

实施例 4

表 7

	处方成分	处方 9	对比处方 5
含药核	蔗糖丸芯	150 g	200g
	布地奈德	4.5 g	3.17g
	欧巴代 I	16 g	11.35g
	HPMC	13.5 g	\
	纯化水	266	130.68
隔离层	欧巴代 I	10	6.4
	无水柠檬酸	/	0.27
	纯化水	90	60.03
缓释包衣层	苏丽丝	44g	64g
	欧巴代 I	2.2g	3.2g
	纯化水	60.13	87.47

参照实施例 2 中含有药物的溶液→隔离层溶液→涂覆药物和隔离层→缓释包衣层的步骤，以表 7 中物料用量分别制备不同处方的持续释放的布地奈德丸。

将前述处方 9 与对比处方 5 至于密封的铝箔袋中，分别存放于 60℃ 和 40℃ 恒温箱中，采用高效液相色谱仪检测布地奈德微丸中杂质的含量变化情况。相关数据见表 8。

表 8

时间	处方 9 (%)	对比处方 5 (%)
起始总杂 (0 天)	0.48	0.48
1 周总杂	40℃	0.43
		0.46

	60℃	0.49	0.57
2 周总杂	40℃	0.42	0.42
	60℃	0.50	0.56
4 周总杂	40℃	0.48	0.54
	60℃	0.57	0.69
总杂幅度	40℃	0	0.06
	60℃	0.09	0.21

实施例 5：布地奈德肠溶缓释胶囊

表 9

	处方 11	重量
含药核	蔗糖丸芯	800 g
	布地奈德	24 g
	羟丙甲基纤维素	120 g
	滑石粉	18 g
隔离层	羟丙甲基纤维素	48 g
	滑石粉	7.2 g
缓释包衣层	苏丽丝	163.2 g
	羟丙甲基纤维素	6.12 g
包衣层 (1)	蔗糖	40 g
	欧巴代 II	400 g
	包衣增重	26.6%(18.2mg/cm ²)
延时释放组分 层	尤特奇 L100	201 g
	尤特奇 S100	67 g
	柠檬酸三乙酯	26.8 g
	滑石粉	53.6 g
	包衣增重	14.2%(10.1mg/cm ²)

参照实施例 1 中含有药物的溶液→隔离层溶液→涂覆药物和隔离层→缓释包衣层的步骤，以表 9 中物料用量分别制备含布地奈德的持续释放丸。

1) 配制延时释放组分

将 26.8g 柠檬酸三乙酯、201g 尤特奇 L100、67g 尤特奇 S100 溶于 95%乙醇中，随后

加入 53.6g 滑石粉，搅拌均匀以备用。

2) 配制含有蔗糖包衣层 (1)

将 40g 蔗糖和 400g 欧巴代 II (产品代号 85G 68918, 卡乐康) 加入 2493.3 g 70%乙醇溶液中，分散均匀，备用。

3) 灌装-包衣

将前述所得含布地奈德的持续释放丸灌装至羟丙甲基纤维素胶囊 (厂家: 青岛益青) 中。随后在流化床中，将含有蔗糖包衣液以 20g/min 速率进行涂覆于含布地奈德的持续释放丸，涂覆完毕后，干燥；

随后将延时释放组分以 20g/min 左右速率进行涂覆，涂覆完毕后，干燥得布地奈德肠溶胶囊。

采用中国药典溶出度测定方法篮法检测肠溶胶囊的释放，使用 900mL 的溶出介质，先在 pH=1.0 的介质中测定 2h, 然后放入 pH6.8 的磷酸盐缓冲液中，溶出介质温度 $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ ，速度为 100rpm，并通过 HPLC 检测，检测结果如下表 10 所示：

表 10

时间 (h)	溶出度 (%)
2	0
2.5	0
3	7
3.5	76
4	92
5	93
6	94

测试例 3

将处方 11 制剂样品置于高密度聚乙烯瓶中，放于 40°C 恒温箱中，采用高效液相色谱仪检测布地奈德微丸中杂质的含量，相关数据如下：

表 11

质量标准 考核条件	有关物质*	
	单个杂质 (%)	总杂 (%)

处方 11 (40℃加速 6M)	起始	0.09	0.09
	1M	0.09	0.09
	2M	0.09	0.09
	3M	0.09	0.09
	6M	0.09	0.14

注：* 小于 0.05%的杂质不计。

实施例 6

表 12

组分	处方成分	制剂 12	制剂 13
含药丸芯	蔗糖丸芯	200g	200 g
	布地奈德	6 g	6 g
	HPMC E5	18 g	18 g
	欧巴代 I	21.3 g	21.3 g
	纯化水	354.7 g	354.7 g
隔离层	欧巴代 I	25 g	/
	纯化水	225 g	/
缓释包衣层	苏丽丝	60 g	90 g
	欧巴代 I	3 g	4.5 g
	纯化水	37 g	55.5 g
胶囊	羟丙甲基纤维素胶 囊	/	2 号 HPMC 胶 囊
第一包衣	欧巴代 II	/	57 g
	乙醇 (95%, v/v)	/	600 g
	纯化水	/	113 g
第二包衣	尤特奇 L100	72 g	13.5 g
	尤特奇 S100	24 g	4.5 g
	柠檬酸三乙酯	9.6 g	1.8 g
	滑石粉	19.2 g	3.6 g
	乙醇 (95%, v/v)	1123.2 g	210.6 g

1) 包衣液配制

第一包衣的包衣液：将处方量的纯化水和处方量的 95%乙醇混合，加入欧巴代 II 充分分散待用。

第二包衣的包衣液：将处方量的枸橼酸三乙酯溶解在 95%乙醇中，加入尤特奇 L100 和 S100 溶解，加入滑石粉充分分散待用。

2) 灌装-包衣

参照实施例 2 中含有药物的溶液→隔离层溶液→涂覆药物和隔离层→缓释包衣层的步骤，以表 12 中物料用量分别制备不同处方的持续释放的布地奈德丸。

将前述所得含布地奈德的持续释放丸灌装至羟丙甲基纤维素胶囊(厂家：青岛益青)中。随后在流化床中，将含有欧巴代包衣液涂覆于含布地奈德的持续释放丸的胶囊上，涂覆完毕后，干燥；

随后将延时释放组分涂覆在含隔离的胶囊表面，包衣增重 18%，涂覆完毕后，干燥得布地奈德肠溶胶囊。

采用中国药典溶出度测定方法篮法检测上述肠溶胶囊剂和肠溶微丸剂的释放，使用 900mL 的溶出介质，先在 pH=1.0 的介质中测定 2h，然后放入 pH6.8 的磷酸盐缓冲液中，溶出介质温度 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ ，速度为 100rpm，并通过高效液相色谱进行测定，结果如下表所示。

表 12 肠溶缓释微丸和肠溶胶囊剂的体外释放

时间 (h) \ 溶出 (%)	制剂 12	制剂 13
2	1	0
2.5	10	0
3	33	0
4	61	52
5	71	73
6	76	82
8	81	89

。

权利要求

1. 一种药物组合物，其包含：
 - a) 持续释放组分，其包含含药核、隔离层和缓释包衣层，所述含药核被隔离层包覆，且所述隔离层被缓释包衣层包覆，其中含药核含有皮质类固醇和羟丙甲基纤维素，且羟丙甲基纤维素与皮质类固醇的重量比至少为 2.5:1；
 - 和 b) 延时释放组分。
2. 根据权利要求 1 所述的药物组合物，其中所述皮质类固醇为布地奈德。
3. 根据权利要求 1 或 2 所述的药物组合物，其中所述缓释包衣层包含含有碱的乙基纤维素，优选包含含有氨的乙基纤维素材料，更优选苏丽丝®。
4. 根据权利要求 1-3 任一项所述的药物组合物，其中所述含药核中羟丙甲基纤维素的含量为含药核总重量的 4~20%，优选 6~18%，例如 12%或 13%。
5. 根据权利要求 1-4 任一项所述的药物组合物，其中所述含药核中不含有聚乙二醇。
6. 根据权利要求 1-5 任一项所述的药物组合物，其中所述含药核中不含有二氧化钛。
7. 根据权利要求 1-6 任一项所述的药物组合物，其中所述隔离层包含羟丙甲基纤维素，进一步地，所述隔离层优选不含有有机酸，更优选不含有酸。
8. 根据权利要求 1-7 任一项所述的药物组合物，其中所述持续释放组分包括包覆的丸、包覆的颗粒或包覆的片剂，优选包覆的丸。
9. 根据权利要求 1-7 任一项所述的药物组合物，其中所述含药核还含有填充剂、抗粘剂和润滑剂中的一种或多种。
10. 根据权利要求 9 所述的药物组合物，其中所述填充剂选自乳糖、蔗糖、淀粉或微晶纤维素，优选蔗糖；优选所述填充剂的含量为所述含药核总重量的 36~80%。
11. 根据权利要求 9 或 10 所述的药物组合物，其中所述抗粘剂选自滑石粉、二氧化硅、硬脂酸镁或单硬脂酸甘油酯中的一种或多种，优选滑石粉；优选所述抗粘剂的含量

为所述含药核总重量的 10~35%。

12. 根据权利要求 9-11 任一项所述的药物组合物，其中所述润滑剂选自硬脂酸镁、硬脂酸、二氧化硅或滑石粉中一种或多种，优选所述润滑剂的含量为所述含药核总重量的 0~10%。

13. 根据权利要求 1-12 任一项所述的药物组合物，其中所述皮质类固醇的含量为所述含药核总重量的 0.1~10%。

14. 根据权利要求 1-13 任一项所述的药物组合物，其中含药核含有 0.1~10%皮质类固醇，4~20%羟丙甲基纤维素，36~80%填充剂和 10~35%抗粘剂，以含药核总重量计。

15. 根据权利要求 1-14 任一项所述的药物组合物，其中所述含药核中羟丙甲基纤维素与皮质类固醇的重量比 2.5:1~8:1，优选 3:1~6:1。

16. 根据权利要求 1-15 任一项所述的药物组合物，其中所述隔离层还含有增塑剂、抗粘剂和着色剂中的一种或多种；所述增塑剂选自柠檬酸三乙酯、柠檬酸三丁酯、癸二酸二丁酯、邻苯二甲酸二甲酯和聚乙二醇中的一种或多种，所述抗粘剂选自滑石粉、二氧化硅、硬脂酸镁和单硬脂酸甘油酯中的一种或多种。

17. 根据权利要求 1-16 任一项所述的药物组合物，其中所述隔离层含有羟丙甲基纤维素和滑石粉。

18. 根据权利要求 1-17 任一项所述的药物组合物，其中所述缓释包衣层还含有粘合剂、增塑剂、抗粘剂和着色剂中的一种或多种。

19. 根据权利要求 1-18 任一项所述的药物组合物，其中所述持续释放组分被包含在胶囊内，进一步地，所述胶囊优选被延时释放组分（b）包覆。

20. 根据权利要求 17 所述的药物组合物，其中所述胶囊选自淀粉胶囊、羟丙甲基纤维素胶囊或明胶胶囊。

21. 根据权利要求 1-20 任一项所述的药物组合物，其包含：

a) 持续释放组分, 其包含含药核、隔离层和缓释包衣层, 所述含药核被隔离层包覆, 且所述隔离层被缓释包衣层包覆, 其中所述含药核含有 0.1~10% 皮质类固醇, 4~20% 羟丙甲基纤维素, 36~80% 蔗糖和 10~35% 滑石粉, 且羟丙甲基纤维素与皮质类固醇的重量比至少为 2.5:1;

和 b) 延时释放组分。

22. 根据权利要求 1-21 任一项所述的药物组合物, 其采用中国药典溶出度测定方法篮法检测药物组合物的释放, 使用 900mL 溶出介质, 先在 pH=1.0 的介质中测定 2h, 然后放入 pH6.8 的磷酸盐缓冲液中继续测定 4h, 溶出介质温度 $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$, 速度为 100rpm, 并通过高效液相色谱测定时, 释放特征为:

2 小时内释放不大于 10% 重量的布地奈德,

6 小时内释放至少 90% 重量的布地奈德。

23. 制备权利要求 1-22 任一项所述的药物组合物的方法, 包括:

方法 1) 将含有皮质类固醇和羟丙甲基纤维素的溶液涂覆于空白丸芯表面的步骤;

或者, 方法 2) 将皮质类固醇与填充剂混合, 随后加入羟丙甲基纤维素、抗粘剂和润滑剂中的一种或多种, 用滚动成丸法或挤压-滚圆法或离心-流化造丸法制备微丸的步骤。

24. 根据权利要求 23 所述的方法, 其中所述方法 1) 中还包括制备空白丸芯的步骤。

25. 一种胶囊药物组合物, 其包含持续释放组分, 所述胶囊被含有蔗糖的包衣层包覆, 且含蔗糖的包衣层被延时释放组分层包覆。

26. 根据权利要求 1-22 任一项所述的药物组合物或权利要求 25 所述的胶囊药物组合物在制备用于治疗肠道炎症性疾病、肾小球肾炎性疾病或自身免疫性肝病的药物中的用途, 所述肠道炎症性疾病优选克罗恩病或溃疡性的结肠炎, 所述自身免疫性肝病优选自身免疫性肝炎。

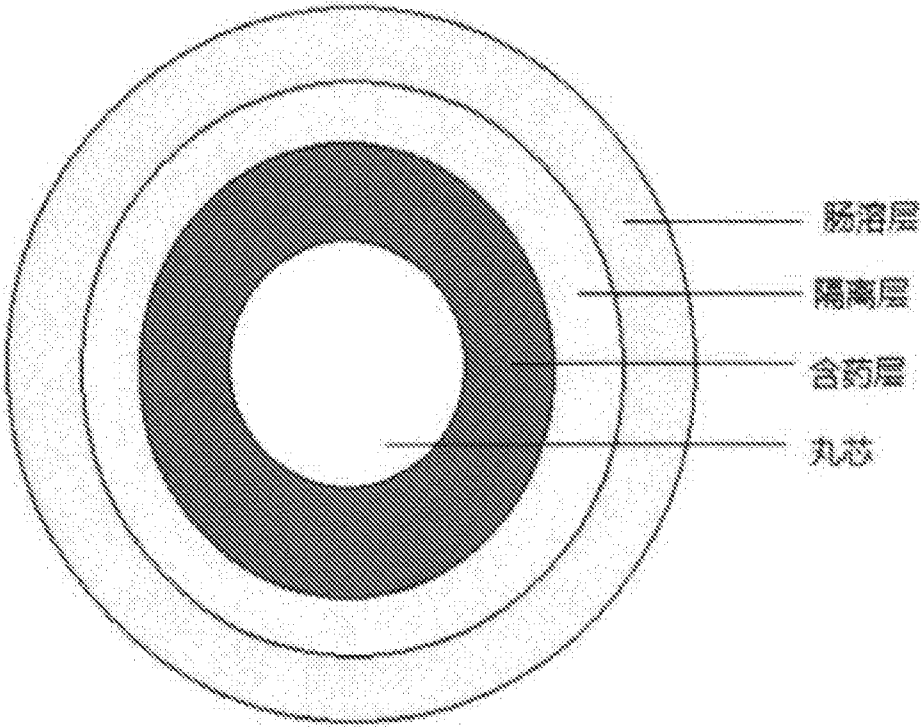


图 1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/087990

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/58(2006.01)i; A61K 9/52(2006.01)i; A61K 9/54(2006.01)i; A61K 9/56(2006.01)i; A61K 9/58(2006.01)i;
A61K 47/38(2006.01)i; A61K 9/48(2006.01)i; A61P 1/00(2006.01)i; A61P 1/04(2006.01)i; A61P 1/16(2006.01)i; A61P
37/02(2006.01)i; A61P 13/12(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K; A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNABS, CNTXT, DWPI, VEN, USTXT, EPTXT, CNKI, PUBMED, 江苏恒瑞医药, 皮质类固醇, 布地奈德, 布地缩松, 隔离, 羟丙基甲基纤维素, 羟丙甲纤维素, 羟丙甲纤维素, 缓释, 苏丽丝, 肠溶, 尤特奇, 欧巴代, 预包衣, 蔗糖, 渗漏, 侧漏, 密封, corticosteroids, budesonide, HPMC, hypromellose, hydroxypropyl methylcellulose, sustained release, controlled release, prolonged release, enteric, surelease, eudragit, opadry, precoat, precoating, sucrose, seal, leakage

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	CN 112999229 A (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD.) 22 June 2021 (2021-06-22) claims 1-21, and embodiments 1-4	1-24, 26
X	CN 102088962 A (ARCHIMEDES DEVELOPMENT LTD.) 08 June 2011 (2011-06-08) claims 14-16, and description, paragraphs 0006 and 0011-0013, and embodiments 1 and 2	1-4, 7-24
Y	CN 102088962 A (ARCHIMEDES DEVELOPMENT LTD.) 08 June 2011 (2011-06-08) claims 14-16, and description, paragraphs 0006 and 0011-0013, and embodiments 1 and 2	5, 6, 25, 26
Y	CN 101108171 A (FUDAN UNIVERSITY) 23 January 2008 (2008-01-23) description, p. 2 lines 1-18, and embodiment 4	5, 6
Y	郭希菊等主编, (GUO, Xiju et al.). "布地奈德, (Budesonide)" 《现代内科学》, (non-official translation: <i>Current Medical Diagnosis and Treatment Science</i>), 世界图书出版广东有限公司, (WORLD BOOK PUBLISHING (GUANGDONG) CO., LTD.), 31 August 2020 (2020-08-31), p. 175	26



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 June 2022

Date of mailing of the international search report

01 July 2022

Name and mailing address of the ISA/CN

China National Intellectual Property Administration (ISA/
CN)
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing
100088, China

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/087990**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	MURTHY, K.S. et al., "“In vitro release characteristics of hard shell capsule products coated with aqueous- and organic-based enteric polymers”, " <i>JOURNAL OF BIOMATERIALS APPLICATIONS</i> , Vol. 3, 31 July 1988 (1988-07-31), pp. 52-79	25
A	US 5643602 A (ASTRA AKTIEBOLAG) 01 July 1997 (1997-07-01) entire description	1-26
A	US 2017071863 A1 (SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.) 16 March 2017 (2017-03-16) entire description	1-26

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2022/087990

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	112999229	A	22 June 2021	None			
CN	102088962	A	08 June 2011	US	2011104269	A1	05 May 2011
				EP	2278958	A1	02 February 2011
				JP	2011519967	A	14 July 2011
				GB	0808537	D0	18 June 2008
				ES	2452265	T3	31 March 2014
				WO	2009138716	A1	19 November 2009
				PL	2278958	T3	30 May 2014
				DK	2278958	T3	20 January 2014
CN	101108171	A	23 January 2008	None			
US	5643602	A	01 July 1997	None			
US	2017071863	A1	16 March 2017	US	2017281556	A1	05 October 2017
				EP	3346996	A1	18 July 2018
				RU	2018111690	A	11 October 2019
				WO	2017042835	A1	16 March 2017
				JP	2018530535	A	18 October 2018

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2022/087990

A. 主题的分类 A61K 31/58(2006.01)i; A61K 9/52(2006.01)i; A61K 9/54(2006.01)i; A61K 9/56(2006.01)i; A61K 9/58(2006.01)i; A61K 47/38(2006.01)i; A61K 9/48(2006.01)i; A61P 1/00(2006.01)i; A61P 1/04(2006.01)i; A61P 1/16(2006.01)i; A61P 37/02(2006.01)i; A61P 13/12(2006.01)i 按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类		
B. 检索领域 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) A61K; A61P 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用)) CNABS, CNTXT, DWPI, VEN, USTXT, EPTXT, CNKI, PUBMED, 江苏恒瑞医药, 皮质类固醇, 布地奈德, 布地缩松, 隔离, 羟丙基甲基纤维素, 羟丙甲纤维素, 缓释, 苏丽丝, 肠溶, 尤特奇, 欧巴代, 预包衣, 蔗糖, 渗漏, 侧漏, 密封, corticosteroids, budesonide, HPMC, hypromellose, hydroxypropyl methylcellulose, sustained release, controlled release, prolonged release, enteric, surelease, eudragit, opadry, precoat, precoating, sucrose, seal, leakage		
C. 相关文件		
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
PX	CN 112999229 A (江苏恒瑞医药股份有限公司) 2021年6月22日 (2021 - 06 - 22) 权利要求1-21, 实施例1-4	1-24, 26
X	CN 102088962 A (阿基米德开发有限公司) 2011年6月8日 (2011 - 06 - 08) 权利要求14-16, 说明书第0006, 0011-0013段, 实施例1和2	1-4, 7-24
Y	CN 102088962 A (阿基米德开发有限公司) 2011年6月8日 (2011 - 06 - 08) 权利要求14-16, 说明书第0006, 0011-0013段, 实施例1和2	5, 6, 25, 26
Y	CN 101108171 A (复旦大学) 2008年1月23日 (2008 - 01 - 23) 说明书第2页1-18行, 实施例4	5, 6
Y	郭希菊等主编, . "布地奈德, " 《现代内科学》, 世界图书出版广东有限公司, , 2020年8月31日 (2020 - 08 - 31), 第175页	26
☒ 其余文件在C栏的续页中列出。 ☒ 见同族专利附件。		
* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 “T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件		
国际检索实际完成的日期 2022年6月16日		国际检索报告邮寄日期 2022年7月1日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451		授权官员 于莉 电话号码 (86-10)-53961883

C. 相关文件		
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
Y	MURTHY, K.S. 等, . " "In vitro release characteristics of hard shell capsule products coated with aqueous- and organic-based enteric polymers", " JOURNAL OF BIOMATERIALS APPLICATIONS, , 第3卷, 1988年7月31日 (1988 - 07 - 31), 第52-79页	25
A	US 5643602 A (ASTRA AKTIEBOLAG) 1997年7月1日 (1997 - 07 - 01) 说明书全文	1-26
A	US 2017071863 A1 (SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.) 2017年3月16日 (2017 - 03 - 16) 说明书全文	1-26

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/087990

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	112999229	A	2021年6月22日	无			
CN	102088962	A	2011年6月8日	US	2011104269	A1	2011年5月5日
				EP	2278958	A1	2011年2月2日
				JP	2011519967	A	2011年7月14日
				GB	0808537	D0	2008年6月18日
				ES	2452265	T3	2014年3月31日
				WO	2009138716	A1	2009年11月19日
				PL	2278958	T3	2014年5月30日
				DK	2278958	T3	2014年1月20日
CN	101108171	A	2008年1月23日	无			
US	5643602	A	1997年7月1日	无			
US	2017071863	A1	2017年3月16日	US	2017281556	A1	2017年10月5日
				EP	3346996	A1	2018年7月18日
				RU	2018111690	A	2019年10月11日
				WO	2017042835	A1	2017年3月16日
				JP	2018530535	A	2018年10月18日